

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 206

THESE pour le **DOCTORAT en MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Etude des ICTERES GRAVES OBSERVÉS
LORS DE TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX
COMPORTANT L'ASSOCIATION
ISONIAZIDE - RIFAMPICINE

par

M. Pierre LEMEE

Né le 6 Mars 1946 à ALENÇON

Présentée et Soutenue Publiquement le :

15 AVR. 1975

Président : M. Le Professeur A. VALLA

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, Hématologie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



A ma femme, à ma fille Anne-Laure,
avec tout mon amour.

A mes parents,
en témoignage de mon affection,
et en reconnaissance de ce
qu'ils ont fait pour moi.

A mes beaux-parents,
A tous les miens,
A mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550824_0043

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur André VALLA

qui a bien voulu nous faire l'honneur
de diriger ce travail dont il nous a
inspiré le sujet.

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre respectueuse
gratitude pour les conseils qu'il
nous a donnés et pour l'enseignement
qu'il nous prodigua au cours de nos
études.

A nos juges,

Monsieur le Professeur VILLEY

Nous le remercions vivement de l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant de juger
cette Thèse, et nous l'assurons de notre
profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé MOULIN

Nous lui exprimons notre gratitude pour
l'intérêt qu'il a porté à notre travail,
et les conseils qu'il nous a prodigués.

Monsieur le Professeur Agrégé POTIER

Il a accepté de juger ce travail. Nous
lui présentons l'hommage de notre
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.C VERWAERDE

Qui nous a témoigné beaucoup de sympathie
et nous a éclairé de ses précieux conseils
tout au long de ce travail. Qu'il en soit
vivement remercié.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine
de CAEN,

et à ceux de notre Internat au Centre Hospitalier
de BAYEUX,

Qu'ils soient tous remerciés
pour l'excellence de leur
enseignement.

ETUDE DES ICTERES GRAVES OBSERVES
LORS DE TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX
COMPORTANT L'ASSOCIATION

ISONIAZIDE - RIFAMPICINE

INTRODUCTION

Chapitre I

ISONIAZIDE

- A- Historique
- B- Pharmacologie
 - 1- Propriétés antibactériennes
 - 2- Devenir dans l'organisme
- C- Tolérance générale
 - 1- Complications neuro-psychiques
 - 2- Effets secondaires
- D- Intoxication aiguë
- E- Posologie

Chapitre II

RIFAMPICINE

- A- Introduction
- B- Chimie
- C- Mécanisme d'action
- D- Bactériologie
- E- Pharmacocinétique
- F- Mode d'administration - Posologie
- G- Tolérance générale

Chapitre III

PRESENTATION D'UNE OBSERVATION RELEVÉE AU CHU de CAEN

(M. le Dr VALLA et M. le Dr VILLEY) et REVUE DE 12

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE.

- A- Fréquence
- B- Date de survenue
- C- Terrain
 - 1- l'âge
 - 2- relation avec les tares préexistantes
- D- Nature des associations médicamenteuses et doses administrées
- E- Caractères cliniques
- F- Caractères biologiques
 - 1- hypertransaminasémie
 - 2- hyperbilirubinémie
 - 3- modifications des tests de cholestase
 - 4- pigments et sels biliaires
 - 5- modifications des facteurs de coagulation
 - 6- modifications des tests inflammatoires
 - 7- modification de l'élimination de la BSP
 - 8- recherche de l'antigène Australia
 - 9- test de transformation lymphoblastique
- G- Histopathologie

- A- Hépatotoxicité de l'isoniazide
 - 1- élévation des transaminases et modifications des fonctions hépatiques observées lors de traitements chimioprophylactiques par l'isoniazide seul.
 - 2- hépatites ictérogènes lors de traitements par l'isoniazide seul.
- B- Hépatotoxicité de la Rifampicine

C- Hépatotoxicité de l'association

Isoniazide - Rifampicine

1- toxicité vraie

2- anomalies du métabolisme des drogues,
ou compétition avec certaines activités
enzymatiques

3- idiosyncrasie

CONCLUSIONS

L'apport quotidien de moyens thérapeutiques médicamenteux nouveaux a considérablement accru les risques iatrogènes. Les hépatites médicamenteuses en sont une des traductions les plus évidentes, surtout lorsque l'ictère accompagne les troubles biologiques.

L'hépatite médicamenteuse reste le plus souvent un accident bénin, mais des formes ictériques graves, d'évolution mortelle, ont été décrites, faisant reconsidérer la facilité d'administration initiale qui accompagne l'apparition d'une thérapeutique nouvelle.

Les antituberculeux possèdent ainsi un potentiel hépatotoxique qui n'a fait que croître. L'isoniazide est considéré depuis 1950 comme un médicament majeur ; d'autres substances sont apparues telles les Thionamides, mais seule, depuis 1968, la Rifampicine la rejoint au rang de l'efficacité. L'association isoniazide-Rifampicine, sans doute la plus active actuellement sur le bacille de KOCH, a été à l'origine d'un nombre important d'hépatites mortelles qui font l'objet de cette étude.

Après un rappel pharmacologique de ces deux antibiotiques, nous nous proposons d'étudier les caractères étiologiques, cliniques et biologiques de ces hépatites, à la lumière d'une observation personnelle et d'un certain nombre d'observations publiées, puis de tenter d'en dégager les mécanismes physiopathologiques. Enfin, nous essaierons de faire ressortir de cette étude quelques applications thérapeutiques.

CHAPITRE I

ISONIAZIDE

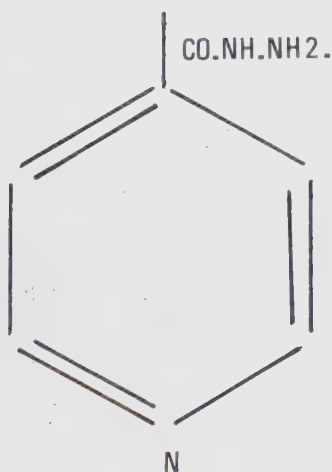
Rimifon

A- HISTORIQUE

La synthèse de l'isoniazide remonte à l'année 1912, par MEYER et NALLY, mais ce n'est que vers 1950 que ses propriétés antituberculeuses furent découvertes, le sortant ainsi d'un injuste oubli.

B- PHARMACOLOGIE

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique, se présentant sous forme d'aiguilles blanchâtres, solubles dans l'eau, peu solubles dans les solvants organiques. Il forme une solution très stable dans l'eau distillée, mais s'altère rapidement et perd ses propriétés antibacillaires dans un milieu de culture à 37°.



Isoniazide

1- Propriétés antibactériennes

In vitro, son spectre est étroit, limité aux seuls bacilles tuberculeux dont il inhibe la croissance à des concentrations minimales, de l'ordre de 0,02 à 0,1 microgramme par millilitre, donc dix à vingt fois plus puissant que la streptomycine.

A dose plus forte, de 0,2 à 0,5 mcg, il est bactéricide sur les germes en voie de multiplication.

Il n'est pas arrêté par la barrière cellulaire et se fixe sur les bacilles sensibles qui l'absorbent, alors que les souches résistantes ne l'absorbent pas.

Il provoque la perte du caractère acido-alcoolorésistant.

In vivo, son action s'exerce à des doses plus élevées chez le cobaye que chez la souris. La toxicité aiguë ou chronique est très faible chez l'animal.

2- Devenir dans l'organisme

L'absorption et la diffusion de l'isoniazide sont remarquables. Par voie orale ou par voie rectale, des taux sanguins efficaces sont obtenus en une heure, avec diffusion vers tous les organes sans exception.

Dès les premières années d'utilisation de l'isoniazide chez l'homme, la notion de deux catégories de métaboliseurs a été mise en évidence. On distingue ainsi des inactivateurs lents et des inactivateurs rapides comme en témoignent les taux sanguins six heures après absorption de dix milligrammes par kilo d'isoniazide : les uns sont compris entre 3 et 6 mcg/ml et les autres inférieurs à 2,5 mcg/ml (59).

Le métabolisme de l'isoniazide consiste en une acétylation de l'azote terminal dans l'hépatocyte. Il perd ainsi son pouvoir toxique mais aussi bactériostatique.

C'est au niveau de cette acétylation que se situe la notion d'inactivateur lent ou rapide, suivant la rapidité de cette réaction enzymatique. Génétiquement, la capacité d'acétylation rapide est liée à un caractère dominant autosomique transmis par un seul gène, et la distribution de ce caractère varie fortement dans les diverses populations (59). Pour la race blanche, il semble que la proportion d'inactivateur rapide se situe autour de 43% (114). Sur huit années d'étude, portant sur 1080 malades, VIVIEN et collab. ont abouti à la proportion de 40,6% (114).

L'élimination se fait par les urines. Outre l'acétyl-isoniazide, d'autres métabolites sont éliminés :

- hydrazones (INH + acide alphacétoglutarique ou INH + acide pyruvique)
- acide isonicotinique

C- TOLERANCE GENERALE

L'administration d'isoniazide peut entraîner :

1 - des complications neuropsychiques

a) neuropathies périphériques

- multinévrites sensitives distales
- troubles vasomoteurs
- syndrome: épaule-main
- myalgies

b) troubles psychiques

- hyperactivité
- euphorie
- insomnie

Ces troubles sont majorés sur les terrains prédisposés, et favorisés par l'éthylisme et les associations médicamenteuses (Ethionamide, Cyclosérine). Il est admis qu'ils sont dus à une avitaminose PP et B6. La prophylaxie est réalisée principalement par la surveillance des sujets aux antécédents psychiatriques et alcooliques, et par la prescription conjointe de vitamines PP et B6.

2- Effets secondaires

- lésions cutanéomuqueuses
- réactions allergiques
- troubles endocriniens
- troubles digestifs
- hépatite

D- INTOXICATION AIGUE

Elle peut survenir lors d'une absorption massive accidentelle par un enfant, ou dans un but suicidaire chez l'adulte. Le risque devient mortel lors de l'absorption d'une dose de 10 g (25). L'intoxication aiguë se manifeste par un état de coma v plus ou moins profond, avec crises convulsives, hypertonie, agitation associés à des troubles respiratoires et à une acidose métabolique avec hyperglycémie. Le traitement impose la réanimation hydro-électrolytique, les anticonvulsivants, et une vitaminothérapie massive (25).

E- POSOLOGIE

La dose quotidienne d'isonazide est de l'ordre de 5 à 10 mg/Kg en trois prises, soit des doses de 500 à 700 mg par jour chez l'adulte. Les doses seront plus fortes proportionnellement chez le nourrisson et l'enfant.

Les traitements locaux sont possibles.

RIFAMPICINE

Rifadine LEPETIT

Rimactan CIBA

A- INTRODUCTION

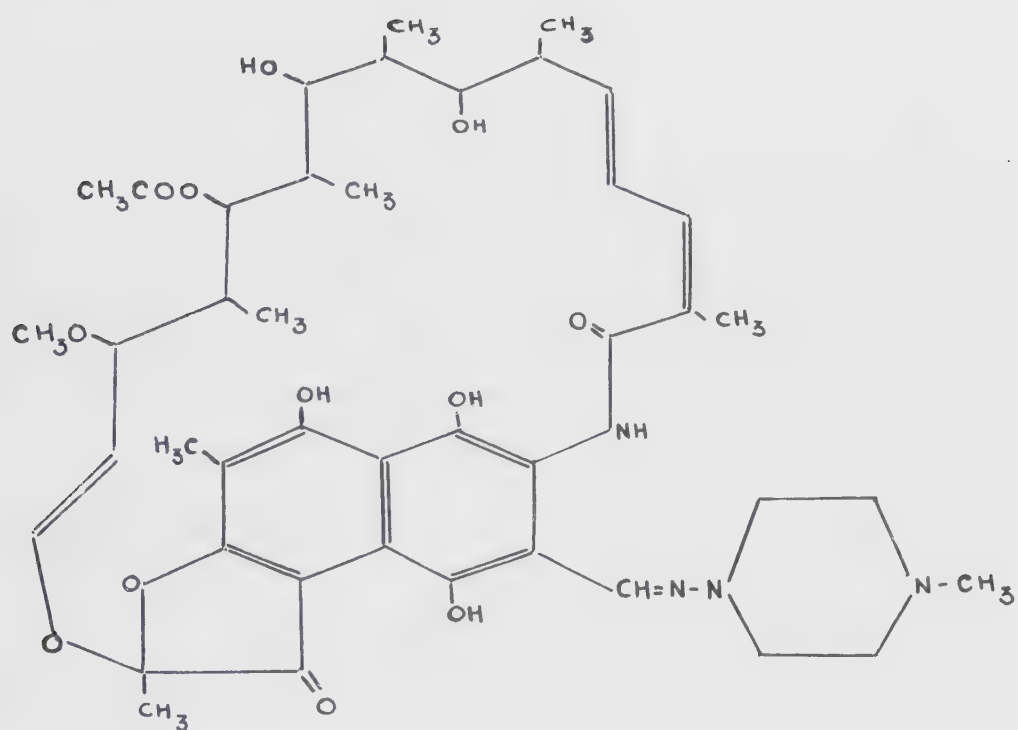
La Rifampicine appartient à la classe des Rifamycines, isolées en 1957 à partir de streptomyces méditerranéi. On découvrit d'abord la Rifamycine B, puis la Rifamycine SV (Rifocine) dont les effets antituberculeux pour certains qu'ils fussent, n'étaient pas dénués d'effets secondaires.

La Rifampicine est donc l'aboutissant d'une lignée d'antibiotiques. Ses propriétés antituberculeuses la classe parmi les médicaments majeurs, au même rang que l'isoniazide.

B- CHIMIE

C'est la (méthyl-4-pipérazinyl-I-iminométhyl) 3 Rifamycine SV connue sous les noms de Rifamicine AMP ou Rifampin aux U.S.A.

Elle se présente sous forme d'une poudre cristalline semi-synthétique, de couleur rouge brique, stable en milieu acide, oxydée en quinone en milieu alcalin.



R I F A M P I C I N E

(methyl-4-piperazinyl-1-iminomethyl) 3 Rifamycin SV

C- MECANISME D'ACTION

La Rifampicine se caractérise par son action bactéricide, qui se situe sur le métabolisme bactérien en inhibant la synthèse de l'ARN messenger. Pour cela, elle inhibe spécifiquement l'ARN-polymérase, catalyseur de la transcription génétique, en formant avec cet enzyme un complexe stable que l'on peut isoler par chromatographie. Il faut signaler qu'elle respecte l'ARN-polymérase des mammifères, à l'opposé de certains antimitotiques.

D- BACTERIOLOGIE

Le spectre de la Rifampicine est très large. Elle se montre bactéricide sur toutes les mycobactéries, le bacille de KOCH, le bacille bovin, le BCG et les mycobactéries atypiques humaines. En outre, elle détruit une grande variété de germes GRAM+ et GRAM- , mais se singularise par son inactivité sur le tréponème de la syphilis.

E- PHARMACOCINETIQUE

Le métabolisme de la Rifampicine passe par plusieurs étapes :

- la résorption par le tube digestif, rapide et totale.
- la fixation aux lipoprotéines sanguines pour 80% ; les 20% restants représentent une fraction libre qui se trouve sous forme non ionisée, active (30).
- la concentration sanguine maximale est obtenue vers la troisième heure après l'ingestion, pour baisser ensuite jusque vers la vingt-quatrième heure (61).
- la diffusion tissulaire est excellente par pénétration dans les macrophages. Le foie, les os, les poumons ~~comptent parmi les~~ organes où la concentration est la plus élevée. Il est important de signaler que la

Rifampicine diffuse dans le liquide céphalo-rachidien à des concentrations bactériostatiques, quelque soit l'état des méninges (61-115).

- le métabolisme hépatique : la plus importante voie de dégradation de la Rifampicine est une désacétylation, atteignant 50% à la troisième heure, et qui est quasi complète vers la sixième heure après l'ingestion. La désacétyl-Rifampicine produite, qui possède des propriétés bactéricides équivalentes à celles de la Rifampicine, est ensuite éliminée par les voies biliaires. La Rifampicine se trouve très concentrée dans la bile 500 mcg/ml (30-55).
- l'élimination principale de la Rifampicine s'effectue donc par voie biliaire. Le produit est alors réabsorbé par la muqueuse intestinale, à l'exception de ses métabolites, et passe à nouveau dans la circulation générale. Il existe ainsi un cycle entéro-hépatique permettant le maintien d'une concentration sanguine durable. La désacétyl-Rifampicine est éliminée dans les selles.

La voie urinaire est la seconde voie d'élimination où la Rifampicine se trouve sous forme de divers métabolites : désacétyl-Rifampicine, Rifampicine-quinone, 3 formyl-Rifamycine SV... Ces métabolites sont responsables de la coloration orangée des urines.

Autres émonctoires, la sueur, les larmes, les phanères.

F- MODE D'ADMINISTRATION - POSOLOGIE

La Rifampicine est présentée sous forme de gelules dosées à 300 mg. La posologie actuellement répandue, et qui semble le meilleur compromis, est de 600 mg, soit deux gélules par jour chez l'adulte. Chez l'enfant, la dose est de 15 à 20 mg/Kg/j.

La dose quotidienne est administrée en une prise unique le matin à jeun, en respectant un intervalle d'une demi-heure à une heure avant le petit déjeuner.

G- TOLERANCE GENERALE

Outre les inconvénients déjà cités, la Rifampicine peut tacher les ongles et la peau. Mais, c'est surtout la tolérance digestive et hépatique qui est susceptible de gêner la poursuite d'un traitement : nausées, vomissements, anorexie sont les premiers symptômes d'intolérance, et parfois les seuls, n'imposant pas l'arrêt du traitement. Au delà peut apparaître une hépatite avec ictère, qui, si elle n'est pas déclenchée par la Rifampicine, semble au moins favorisée par sa présence dans la thérapeutique. Au maximum, l'ictère peut être mortel.

La prise de Rifampicine est déconseillée au cours des trois premiers mois de grossesse, malgré l'absence de preuves d'une action tératologique chez l'homme.

PRESENTATION D'UNE OBSERVATION RELEVÉE AU CHU de CAEN
(M. le Pr. VALLA et M. le Pr. VILLEY) et REVUE de 12
OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

L'observation que nous relatons maintenant est à l'origine de ce travail. C'est dans le Service de M. le Pr. VILLEY, au CHU de CAEN, qu'il nous fut permis de la noter.

Obs 1

Le 16.10.72, M. T... Hubert, 21 ans, débile profond avec hémiplegie cérébrale infantile, est admis dans le Service de gastro-entérologie de M. le Pr. VALLA pour ictère grave survenu au début d'un traitement d'une pleurésie tuberculeuse.

Depuis le 11.10.72, il reçoit :

Rifampicine 600 mg/j
Isoniazide 10 mg/Kg/j

Au quatrième jour du traitement, apparaissent des troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs abdominales, auxquels succède un ictère qui s'accompagne rapidement de troubles de conscience, et de convulsions. La ventilation assistée est nécessaire, et le malade est placé au Service de réanimation médicale de M. le Pr. VILLEY, le jour même de son admission.

A son entrée, on note un subictère chez un sujet en état de coma vigil. L'abdomen laisse découvrir une hépatosplénomégalie. Les explorations hépatiques montrent alors :

bilirubine totale 80 mg
bilirubine conjuguée 53 mg
cholestérol total 1,75 g/l
cholestérol estérifié 1,35 g/l

transaminases SGOT 2200 unités
" SGPT 1500 unités
phosphatases alcalines 5,56 unités
taux de prothrombine inf. 10%

L'évolution se fait vers une aggravation de l'ictère et du coma, avec vomissements hémorragiques, malgré la réanimation hydro-électrolytique et l'administration de Co A. Puis, l'état de conscience s'améliore, de même que les fonctions hépatiques. Mais l'hépatomégalie persiste avec une lame d'ascite, et les vomissements hémorragiques émaillent toujours l'évolution.

Le 9.11.72 les examens biologiques se sont améliorés :

bilirubine totale 181 mg
bilirubine conjuguée 39 mg

transaminases SGPT 20 unités
phosphatases alcalines 5,16 unités
taux de prothrombine 35%

La recherche d'antigène australia est négative ; le test de transformation lymphoblastique faiblement positif pour la Rifampicine est difficilement interprétable.

Le malade décédait le 25.12.72, après une amélioration appréciable de ses fonctions hépatiques, mais sans avoir récupéré un niveau de conscience normal.

Une ponction-biopsie du foie a pu être faite :

Les petits fragments intéressent du tissu dont les hépatocytes sont parfois binucléés avec un cytoplasme clair, finement granuleux. Il existe une stéatose discrète, disséminée. Les espaces portes sont légèrement épaissis par une fibrose inflammatoire. Il existe une cholestase très importante, mais pas de signe de malignité ni de tuberculose.

A l'autopsie :

Le tissu hépatique est presque entièrement autolysé, ce qui rend son interprétation difficile. On note cependant des foyers de sclérose de disposition et de taille variables, réalisant une cirrhose de type post-nécrotique. Il existe quelques zones de nécrose hépatocytaire avec infiltrats de cellules mononucléées, une discrète stéatose, une cholestase importante.

Au total : fibrose hépatique évoquant une cirrhose post-nécrotique avec cholestase.

Etudiant un ensemble de 536 malades, soumis à une thérapeutique anti-tuberculeuse, GUILLERMAND (44) relève 30 ictères, dont 8 d'évolution mortelle. Sur ces 8 cas, deux recevaient l'association Isoniazide-Rifampicine seule, les six autres étaient soumis à l'action d'un ou deux anti-tuberculeux supplémentaires. Quatre des huit observations sont issues de la malchanceuse série de LESOBRE (62) sur laquelle nous reviendrons.

Obs 2 TACQUET (102)

Un homme de 57 ans, éthylique, recevant 900mg/j de Rifampicine, associés à l'administration d'isoniazide, d'éthionamide et de streptomycine, fait un ictère au bout de cinq mois de traitement, aboutissant à la mort.

Obs 3 DELAUDE (34)

Un homme porteur d'un cancer du foie reçoit 600 mg/j de Rifampicine associés à l'isoniazide et à l'éthambutol, et fait un ictère, avec transaminases normales, qui aboutit à la mort.

Obs 4 MORERE (73)

Un malade de 78 ans, éthylique, recevant 600 mg/j de Rifampicine, associés à l'isoniazide, fait un ictère peu intense survenant au bout de six semaines de traitement. Les transaminases sont normales, ce qui n'empêche pas l'issue fatale.

Obs 5 MORERE (73)

Un sujet de 65 ans, diabétique et éthylique, recevant 600 mg/j de Rifampicine associés à l'isoniazide, fait un ictère tardif, puisque survenant au bout de huit mois de traitement, qui aboutit à la mort.

Les quatre observations complétant cette série sont issues de la publication de LESOBRE (62) qui nota au cours du traitement de 50 malades par la Rifampicine associée à d'autres tuberculostatiques, 13 ictères dont les quatre d'évolution fatale, que nous rapportons ici

Obs 6 LESOBRE (62)

23 AOÛT au 20 SEPTEMBRE 1968

Monsieur O... Armand, 59 ans, 73 Kg, est entré dans le Service pour rechute de tuberculose pulmonaire. C'est un éthylique, en décompensation ictéro-oedémato-ascitique lors de son admission. Une aggravation de l'ictère et de l'insuffisance hépato-cellulaire a été observée au neuvième jour d'un traitement associant :

Rifampicine	600 mg/j
Isoniazide	600 mg/j
Pasalca	15 g/j

La bilirubine totale est passée de 23 mg/l avant traitement, à 190 mg/l dont 120 de bilirubine conjuguée ; les transaminases SGOT et SGPT, de 25 et 27 unités à respectivement, 65 et 30 unités. Parallèlement, on a observé une chute du cholestérol total et du rapport d'esterification ; pas de perturbation des tests de floculation.

Dès l'aggravation de l'ictère, le traitement a été interrompu, mais le malade décède huit jours plus tard dans un tableau de coma hépatique. Pas d'autopsie.

Obs 7 LESOBRE (62)

19 JUILLET au 2 AOÛT 1968

Monsieur S... Pierre, 44 ans, ancien garçon de café, en très mauvais état général, était atteint de tuberculose pulmonaire bacillifère, très étendue. Le traitement comportait :

Rifampicine	600 mg/j
Isoniazide	450 mg/j

Streptomycine 1g/j
Prothionamide 500 mg/j
Prednisone 30 mg/j

Pas de bilan hépatique avant traitement, mais au neuvième jour de celui-ci, est apparu un ictère à bilirubine mixte (bilirubine conjuguée 16 mg/l et bilirubine libre 10 mg/l). Les phosphatases alcalines étaient à 12 unités BODANSKI, le cholestérol total à 1, 10 g/l et le rapport d'estérification à 0,54 ; les tests de flocculation perturbés, mais les transaminases modérément élevées : SGOT 50 unités , SGPT 44 unités.

Le malade est décédé rapidement, ictérique, dans un tableau de cachexie irréversible.

Obs 8 LESOBRE (62)

10 au 28 FEVRIER 1968

Monsieur J... Henri, 67 ans, 48 Kg, était atteint d'une tuberculose pulmonaire bilatérale excavée, bacillifère. Ce malade était un éthylique connu, suivi en gastro-entérologie pour hernie hiatale, diverticules oesophagiens et polypose rectale. Le traitement tuberculostatique était le suivant :

Rifampicine 600 mg/j
Isoniazide 450 mg/j
Ethambutol 1250 mg/j

Avant traitement, il existait une hépatomégalie nette, à bord inférieur tranchant. L'exploration fonctionnelle hépatique était perturbée :

Bilirubine 11 mg/l
Cholestérol total 1,50 g/l
Rapport d'estérification 0,53

Taux de prothrombine	68%
Protides totaux	71g/l
Transaminases SGOT	82 unités
" SGPT	23 unités

Sept jours après le début du traitement est apparu un ictère généralisé. L'hépatomégalie est demeurée inchangée mais les épreuves biologiques montraient :

Bilirubine totale	110 mg/l	en majorité conjuguée
Cholestérol total	0,90g/l	
Taux de prothrombine	40%	
Transaminases SGOT	50 unités	
" SGPT	31 unités	

Le malade est décédé, ictérique, dans un tableau d'hémorragie interne. Pas d'autopsie.

Obs 9 LESOBRE (62)

19 Novembre au 3 Décembre 1968

Madame P... Louise, 49 ans, 45 Kg, sans profession, était atteinte d'une tuberculose chronique avec insuffisance respiratoire. On ne connaissait aucun antécédent hépatique chez cette femme. Le traitement a comporté :

Rifampicine	900 mg/j
Isoniazide	450 mg/j
Ethambutol	1g/j

Un ictère à bilirubine mixte est apparu au dixième jour du traitement.

Au quinzième jour de traitement, l'exploration hépatique mettait en évidence :

Bilirubine totale	70 mg/l
Bilirubine conjuguée	40 mg/l
Cholestérol total	0,90 g/l
Rapport d'estérification	0,44
Taux de prothrombine inf.	à 10%
Transaminases SGOT	380 unités
" SGPT	355 unités

Au sixième jour de l'ictère, la malade est décédée dans un tableau clinique de coma hépatique associé à un syndrome hémorragique.

Une vérification anatomique fut pratiquée montrant un foie de 1520 g, mou, parsemé de petits nodules jaunâtres de 1 mm de diamètre. Le système porte était libre, la rate normale.

L'histologie révéla :

- une architecture normale
- des espaces portes de taille normale, sans fibrose
- une nécrose très intense du parenchyme respectant des travées hépatocytaires atteintes de lésions dégénératives et de quelques vacuoles de stéatose qui siègent soit autour des veines sus-hépatiques soit autour des espaces portes. Ces derniers contiennent un infiltrat inflammatoire cellulaire fait de polynucléaires et de cellules rondes, infiltrat que l'on retrouve de façon moins importante dans les zones de nécrose. Il n'y a pas de fer. Il existe un peu de pigments biliaires intra-hépatocytaires.

PIERON et Collab. (82 - 83) rapportent neuf cas d'ictères lors de traitements comportant la Rifampicine, dont deux eurent une évolution mortelle.

Obs 10 PIERON (82 - 83)

Monsieur V... , 72 ans, retraité, est admis le 7 Mai 1969 pour une tuberculose infiltrative du segment apical du lobe inférieur gauche avec cultures positives. Il présente en outre, un état pseudo-bulbaire avec une note extra-pyramidale, des troubles sphinctériens et des escharres. C'est un éthylique, avec ascite et circulation collatérale dont les épreuves biologiques hépatiques sont perturbées :

Taux de prothrombine	54%
Cholestérol total	0,95g/l
Bilirubine	17 mg/l
Phosphatases alcalines	17 unités KA

Malgré cet état, et compte tenu de ses 70 Kg, on prescrit :

Rifampicine	600 mg/j
Isoniazide	600 mg/j
Streptomycine	1 g/j

Traitement auquel on ajoute de l'Imipramine pour tenter d'améliorer l'état neuro-psychique de ce vieillard grabataire.

Après une amélioration transitoire, un ictère conjonctival apparaît après dix jours de traitement. Rifampicine et Imipramine sont arrêtés. A ce stade de l'évolution :

Transaminases SGPT	36 milliunités (nor. inf. 12)
Bilirubine	74 mg/l
Taux de prothrombine	50%
Hypergammaglobulinémie	41 g/l

Au onzième jour de traitement, le malade entre dans un coma léger, avec foetor hépaticus et flapping tremor (ammoniémie 160 mcg/ml). Streptomycine et Isoniazide sont arrêtés. Malgré la réanimation, la mort survient en huit jours.

Obs 11 PIERON (82 - 83)

Madame P..., 88 ans, atteinte de maladie de Parkinson est vue le 28 Avril 1969 pour des adénopathies cervicales anciennes. L'IDR à 10 unités est positive, mais les cultures de pus ganglionnaire sont négatives.

Le 29 Avril, on commence un traitement associant :

Rifampicine	600 mg/j
Isoniazide	600 mg/j

Le 28 Mai, alors qu'il existe une amélioration locale, apparaît un ictère franc, généralisé. On arrête donc le traitement de Rifampicine après un mois d'administration. A ce moment, on note :

Transaminases SGPT	120 unités Frankel (N= 8 à 30)
" SGOT	420 unités
Phosphatases alcalines	5,2 unités Bodanski
Bilirubine totale	400 mg/l

Le 7 Juin, la malade est toujours ictérique mais elle ne contrôle plus ses sphincters, et reste prostrée, grabataire. L'ictère ne s'atténue qu'après un mois de traitement poursuivi par Isoniazide et Ampicilline. Le malade meurt d'infection de ses escharres et des bases pulmonaires.

Une autopsie est pratiquée, et découvre :

- une vésicule lithiasique
- des voies biliaires normales et perméables
- un pancréas normal
- un foie de 1100 g discrètement stéatosique, avec raptus hémorragiques sous-capsulaires.

Sur le plan histologique :

l'architecture d'ensemble du tissu hépatique est conservée, mais il existe dans les régions péri-sus-hépatiques, des zones de nécrose cellulaire assez discrètes et parcellaires, laissant intacts de vastes territoires parenchymateux. Au niveau de ces zones de nécrose, les sinusoides sont très dilatés, gorgés de sang et on observe des altérations cellulaires allant de la ballo-nisation à la nécrose acidophile. Dans les zones médio-lobulaires et péri-portales, on note une stéatose micro et macro-vésiculaire irrégulière-ment dispersée. Les espaces portes sont entourés d'une discrète fibrose à laquelle s'associe un discret infiltrat lymphomonocytaire. Dans certains canaux péri-lobulaires existent quelques bouchons biliaires. Il n'a pas été vu de surcharge pigmen-taire.

Cette observation appelle quelques remarques :

- Il n'est pas exclu qu'un processus angiocholitique ait participé à la génèse de cet ictère.
- Il ne s'agit pas d'un ictère grave d'évolution mortelle, puisque lors du décès, la malade n'est plus ictérique.
- L'intervention de la Rifampicine n'est pas exclue si l'on se réfère à l'histologie.

Autre ictère d'évolution fatale, celui décrit par GODEAU et Collab. (41).

Obs 12 GODEAU et Collab. (41)

Madame T..., 66 ans, est hospitalisée le 29 Avril 1969 pour une fièvre considérée comme une rechute de tuberculose pulmonaire et qui entraîne la prescription de :

Rifampicine	600 mg/j
Isoniazide	300 mg/j
Ethambutol	800 mg/j

chez cette malade de 50 Kg.

Le 20 MAI, soit au sixième jour de traitement, apparaît un ictère franc, avec oligurie puis anurie, et le 22 Mai un état de coma hépatique avec importantes anomalies à l'EEG. La malade décède le jour même. A noter qu'une hypothermie est apparue après l'ictère mais avant l'anurie.

Biologiquement.:

Bilirubine totale	80 mg/l
Bilirubine conjuguée	70 mg/l
Phosphatases alcalines	9,23 UPNP
Transaminases SGOT	1300 unités
" SGPT	180 unités
Taux de prothrombine inf.	à 10%

Les constatations anatomo-pathologiques furent les suivantes :

Foie de 1285 g, mou, friable, jaune chamois présentant des lésions hépatocytaires
- dans la région centro-lobulaire, les hépatocytes sont complètement détruits ; ils ont pratiquement disparus et il ne persiste plus que la trame vasculaire avec quelques débris

- dans les régions péri-portales persistent quelques hépatocytes qui forment une couronne autour de l'espace porte. Ces hépatocytes sont altérés par une importante stéatose microvésiculaire. De plus, ils présentent des anomalies nucléaires impressionnantes, les noyaux sont vésiculeux, soufflés, atteignant un volume qui est jusqu'à dix fois le volume normal.
 - la composante inflammatoire est très faible et réduite à quelques infiltrats lymphocytaires portaux.
- Aspect observé habituellement au cours des hépatites toxiques.
- Parallèlement, parenchyme rénal gauche détruit, maintenu à droite.

Cette observation laisse planer le doute d'un ictère survenant au cours d'une septicémie à Gram négatif. Mais là encore, les constatations histologiques n'écarteront pas la responsabilité des drogues antituberculeuses.

Une observation d'ictère grave régressif nous est présentée par TARANGER et Collab.(107).

Obs 13 TARANGER et Collab. (107)

Monsieur D..., 66 ans, est admis à l'hôpital pour un syndrome abdominal fébrile, suivi d'un ictère. Le diagnostic d'angiocholite urémigène est retenu, et le malade cholecystectomisé. Dans les suites opératoires, une tuberculose pulmonaire est diagnostiquée conduisant le malade dans le Service de pneumo-phthisiologie (31.03.69).

L'état du malade est médiocre : amaigrissement, train fébrile, subictère et deshydratation s'accompagnent d'une hépatomégalie. Les antécédents soulignent le passé éthylique, diabétique et rénal. Un traitement est mis en route le premier Avril comprenant :

Rifampicine	600 mg/j
Isoniazide	500 mg/j en intramusculaire
PAS	10 g/j

et complété par INSORAL, vitamino-thérapie et 100 mg d'hormones mâles deux fois par semaine.

L'évolution est rapidement favorable, lorsque surviennent brutalement le 21 Avril : vomissements, somnolence, ictère léger.

La Rifampicine est arrêtée.

Le 22 Avril le malade est dans un coma hépatique caractéristique. Une réanimation fut entreprise et le malade sort de son coma en deux jours, avec une évolution biologique satisfaisante. Le traitement fut repris après six jours, par INH et streptomycine. Le malade quitta le Service en Août 1969 avec un traitement de consolidation.

Il décédera quelques mois plus tard d'un accident vasculaire cérébral.

L'autopsie révéla :

Un foie cirrhotique, augmenté de volume dont le parenchyme est parsemé par des travées de sclérose séparant les lobules hépatiques par des cloisons conjonctives. Les lobules sont de tailles variables. On ne note pas d'inflammation au niveau des espaces portes. Il n'y a ni stéatose ni surcharge pigmentaire.

1	M	21	Rifampicine Isoniazide		5ème jour	27	53	1500	2200	5,56	inf. 10%	négatif	+	mort
2	M	57	Rif. 900 mg INH Ethionamide Streptomycine	Ethyl.	5 mois									mort
3	M		Rif. 600 mg INH Ethambutol	Cancer du Foie				normales						mort
4	M	78	Rif. 600 mg INH	Ethyl.	6 semaines			normales						mort
5	M	65	Rif. 600 mg INH	Ethyl. Diabète	8 mois									mort
6	M	59	Rif. 600 mg INH 600 mg Pasalca 15 g	Ethyl	9ème jour	70 mg	120 mg	30	65					mort.
7	M	44	Rif. 600 mg INH 450 mg Strepto. 1g Prothio 500 mg Prednisone 30 mg	Ethyl	9ème jour	10 mg	16 mg	44	50	12 unités				mort
8	M	67	Rif. 600 mg INH 450 mg Ethamb. 1250 mg	Ethyl.	7ème jour	110 mg à majorité conjugée		31	50		40%			mort

[illegible]

A la lumière des observations citées dans le chapitre précédent, nous allons tenter de dresser un tableau des caractéristiques étiologiques, anatomo-cliniques et biologiques de ces ictères.

A- LA FREQUENCE

On sait depuis longtemps que diverses drogues antituberculeuses sont susceptibles de provoquer des troubles du métabolisme hépatique et même des ictères, certains ayant une évolution mortelle. Il semble bien que l'introduction, en 1968, de la Rifampicine ait majoré leur fréquence. Comme nous le verrons, la Rifampicine, administrée seule, se montre peu toxique pour la cellule hépatique, et non ictérogène. On est donc amené à penser que l'association de la Rifampicine à d'autres antituberculeux, est à l'origine de cette hépatotoxicité, et notamment l'association Isoniazide-Rifampicine.

La fréquence des ictères dus à cette association varie suivant les auteurs, les séries et la répartition géographique. Ainsi, en Italie, trois cas étaient publiés jusqu'en Juin 1970, alors qu'en France, en Avril 1971, 98 cas étaient cités (9).

L'introduction de la Rifampicine a-t-elle accru la fréquence de ces ictères ?

PATTE et Collab. (79) dénombrent 56 ictères cliniques sur 1108 sujets examinés, traités par les tuberculostatiques entre Avril 1966 et Avril 1971. Les associations reçues étaient les suivantes :

- entre Avril 1966 et Avril 1968

INH - PAS - Streptomycine

INH - PAS - Ethionamide ou Prothionamide

- entre Avril 1968 et Avril 1971

INH - Rifampicine - Streptomycine

INH - Rifampicine - Ethionamide

INH - PAS - Streptomycine

INH - Streptomycine - Ethionamide

Son étude des fréquences fait ressortir les faits suivants :

1° Fréquences par année

Du 1.04.66			
au	270 malades	7 ictères	soit 2,6%
1.04.67			
Du 1.04.67			
au	250 malades	7 ictères	soit 2,8%
1.04.68			
Du 1.04.68			
au	227 malades	15 ictères	soit 6,6%
1.04.69			
Du 1.04.69			
au	175 malades	10 ictères	soit 5,7%
1.04.70			
Du 1.04.70			
au	186 malades	17 ictères	soit 9,2%
1.04.71			

Soit une augmentation nette de la fréquence des ictères après l'introduction de la Rifampicine en 1968.

2° Fréquence en fonction de l'association

Malades traités SANS Rifampicine : 795

24 ictères soit 3%

Malades traités AVEC Rifampicine : 313

32 ictères soit 10%

Après la publication d'une série d'ictères très défavorable, (62) LESOBRE a étudié l'épidémiologie de l'ictère chez 1974 tuberculeux traités ou non par la Rifampicine (63). Il en dégage les faits suivants que nous lui empruntons :

- La Rifampicine a introduit un facteur étiologique modifiant de façon certaine le taux de fréquence des ictères.

- Ce taux de fréquence diminue considérablement à partir du moment où les malades atteints de tares hépatiques sont exclus des statistiques.

- Malgré cela, après éviction des malades porteurs de tares hépatiques, la Rifampicine reste un facteur appréciable d'ictère, comparé à un lot "tout venant".

- Il est hautement probable, mais non rigoureusement démontré, que l'association de l'Isoniazide à la Rifampicine accroît le risque d'ictère.

OURY et TUCHAIS (77) au terme d'une étude semblable, confirment les conclusions de LESOBRE, mais, pour eux, l'association de l'Isoniazide à la Rifampicine ne paraît pas intervenir dans le déclenchement des ictères.

De nombreux auteurs ont évalué le risque d'ictères lors de traitements par l'association INH-Rifampicine. Comme nous le signalions, les résultats sont très variables :

MORERE et Collab. (75)

300 malades traités

18 ictères soit 6%

MARCHE et Collab. (67)

28 malades traités

3 ictères soit 10,7%

TUCHAIS et OURY (109)

45 hépatites dénombrées entre Août 1968 et 1971
dont 13 ictères

LESOBRE (62)

50 malades traités

13 ictères soit 26%

Sur ces 13 ictères, 4 cas d'évolution mortelle.

D'autres séries, toutes aussi importantes quant au nombre de cas examinés, n'ont montré aucun ictère, telles celles de VIRCHOW (113), DUMON, GYSELEN (46), ou GUILLERMAND (44).

Fixer un taux exact de fréquence de ces ictères reste difficile. La fréquence est faible si l'on exclut des statistiques les sujets tarés, notamment les porteurs de tares hépatiques. D'autre part, le problème diagnostique majeur reste l'hépatite virale.

Compte-tenu de ces données, la fréquence finale semble ne pas dépasser 5%.

Quelle est la fréquence des ictères d'évolution mortelle ?

Si l'on exclut les porteurs de tares hépatiques, leur caractère majeur reste leur imprévisibilité ; d'où sans doute les variations de fréquence allant de 0 à 30%, selon que l'on exclut ou pas ces sujets tarés.

Dans la série de 13 cas que nous citons, 4 ne sont pas porteurs de tares hépatiques mais deux d'entre eux sont en état général médiocre.

Au total, la fréquence des ictères graves, tombe à environ 0,4% des sujets traités par l'association INH-Rifampicine après retrait des sujets porteurs de tares hépatiques.

B- DATE DE SURVENUE

Quelque soit l'évolution, ce sont des ictères précoces. Les premières manifestations de l'hépatite s'observent presque toujours tôt après le début du traitement, entre une semaine et un mois, rarement plus tard. Ceci s'oppose à l'apparition habituellement tardive des ictères lors de traitements par INH-PAS ou INH-Ethionamide évoquant une hypersensibilité (79).

C- TERRAIN

Il s'agit là d'une notion importante ; nous avons déjà envisagé la variation de la fréquence de ces ictères en fonction de l'existence des tares hépatiques.

1- l'âge

Les sujets jeunes sont rarement atteints ; quelques observations ont été publiées chez l'enfant mais il ne s'agissait pas d'ictères graves. La fréquence et la gravité s'accroît avec l'âge en n'oubliant pas qu'avec l'âge s'accroissent les risques de tares hépatiques.

Dans notre série d'ictères graves

- 1 sujet a moins de 40 ans
- 2 sujets ont entre 40 et 50 ans
- 2 sujets ont entre 50 et 60 ans
- 7 sujets ont plus de 60 ans
- 1 est d'âge indéterminé.

2- Relation avec les tares préexistantes

Sur ce point, tous les auteurs se rejoignent. Le rôle des tares viscérales, et pas seulement hépatiques, est primordial dans la genèse de ces ictères. Signalons tout de suite que de nombreux malades tarés ont parfaitement bien supporté le traitement (44).

Au premier rang vient l'éthylisme. Ceci explique-t-il les taux de fréquence plus élevés de ces ictères en France ? Toujours est-il que ces sujets paient le plus lourd tribut à cette thérapeutique, face aux ictères mortels.

Sur ses 12 cas publiés, LESOBRE note quatre cas d'évolution mortelle, dont 3 sur terrain éthylique (62).

Sur les 30 cas d'ictère cités par GUILLERMAND, huit furent mortels, cinq étaient éthyliques (44).

Dans notre série, qui reprend certains des cas précédents, huit sur treize sujets étaient des éthyliques avérés.

Autres lésions hépatiques péjoratives, la tuberculose hépatique, les cancers, mais aussi les lésions d'hypoxie de l'hépatocyte due aux tuberculoses pulmonaires graves (65).

Nous ferons une place à part à l'hépatite virale. Sa survenue lors d'un traitement INH-Rifampicine est toujours possible, et ce, à n'importe quelle phase de l'évolution. Son diagnostic est difficile, la notion d'épidémie pas toujours évidente, et la positivité de la recherche de l'antigène Australia inconstante. La coexistence de l'hépatite virale et du traitement semble néanmoins accroître les risques d'hépatites graves (23).

D- NATURE DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES ET DOSES ADMINISTREES

Si l'apport de la Rifampicine a fait augmenter la fréquence des ictères au cours des traitements de la tuberculose, les avis restent divergents quant au rôle effectif de l'association ainsi qu'en témoignent les conclusions de LESOBRE (63) et de OURY-TUCHAIS (77). Dans son étude, réalisée dans un service de pédiatrie, ce qui élimine pratiquement les tares hépatiques, J.C DIEU aboutit aux conclusions suivantes (36) :

- l'association INH-Rifampicine s'est montrée la plus toxique
- cette toxicité s'accroît lors de l'association à un troisième anti-tuberculeux
- si l'hépatotoxicité de la Rifampicine apparaît certaine, celle de l'INH est aussi importante.

Des ictères ont été observé lors de traitements comprenant 600 mg/j de Rifampicine, comme pour des doses plus élevées, et, pour GYSELEN, il existe une relation entre la dose et la toxicité (26).

Dans la série de J.C. DIEU (36), il y a une diminution importante des signes d'intolérance et une disparition des ictères après diminution des taux d'isoniazide prescrits.

PATTE et Collab. (74) notent que la réduction de la dose d'INH à 5 mg/kg/j chez l'adulte fait apparaître une importante diminution de la fréquence des ictères, et une modification de leur date de survenue. Ce dernier fait, appuyé par les observations de MARCHE (67-68), est contesté par LESOBRE (62-63) et OURY (78).

E- CARACTERES CLINIQUES

Lors de son apparition l'ictère prend l'aspect d'un ictère bénin, discret, d'apparition précoce après le début du traitement. Il simule un ictère par hépatite virale, avec urine foncée, selles plus ou moins décolorées, mais la phase "grippale" du début de la maladie virale manque ici.

Ce sont les troubles digestifs qui sont les plus précoces : anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques. L'ictère est parfois associé à d'autres manifestations d'intolérance, éosinophilie, rash urticarien...

A ce stade, l'hépatomégalie est absente ou modérée, il n'y a pas de splénomégalie. La fièvre est généralement absente.

L'évolution grave se fait en général rapidement avec accentuation de l'ictère, anorexie globale, apparition d'un état de torpeur, puis de coma plus ou moins profond avec souvent agitation, flapping trémor, foetor hépatique, hémorragies digestives, réalisant le tableau du coma hépatique, qui aboutit à la mort. Dans trois des cas cités antérieurement (obs. 1 - 11 - 13), le malade ne décède pas dans un tableau de coma hépatique mais des suites de déchéance sénile dans l'observation 11, d'un accident vasculaire cérébral dans l'observation 13. Dans l'observation 1, la mort survient après restauration des fonctions hépatiques.

On peut admettre que l'évolution favorable de ces ictères après arrêt du traitement soit un argument majeur en faveur de sa responsabilité.

F- CARACTERES BIOLOGIQUES

1- Hypertransaminasemie :

Elle porte à la fois sur les transaminases oxalo-acétiques et glutamo-pyruviques. Le dosage de ces dernières est toutefois plus spécifique et plus sensible (85). Leur augmentation est en général modérée, même en cas d'évolution clinique grave. Des taux très élevés seraient en faveur d'une hépatite virale de rencontre (11 et 23).

Le dosage de l'ornithyl-carbamyl-transferase n'est pas un signe précoce de cytolyse, malgré sa spécificité hépatique, ceci à cause de sa localisation mitochondriale et non cytoplasmique (85).

GUILLERMAND (44) préfère le dosage de la sidérémie, à celui des transaminases comme test de cytolyse, chez les malades recevant de l'isoniazide, celui-ci se conduisant comme un inactivateur de ces enzymes.

2- Hyperbilirubinémie :

Elle est en règle franchement augmentée, de type mixte, avec prédominance de la forme conjuguée. Toutefois, des ictères à bilirubine libre ont été rapportés (73).

Tous les ictères de notre série de 13 cas sont à bilirubine mixte.

3- Modifications des tests de cholestase :

Le dosage des phosphatases alcalines a peu d'intérêt, en raison de son manque de sensibilité, et PLOMTEUX (85) leur préfère les dosages de la gamma-glutamyl-transpeptidase, de la leucine-amino-peptidase et des 5-nucléotidases, citées dans l'ordre décroissant de sensibilité. Ces dosages ne sont malheureusement pas d'usage courant.

4- Présence de sels et pigments biliaires dans les urines :

Cette recherche, extrêmement simple, a d'autre part l'intérêt d'être positive très précocement (61).

5- Modifications des facteurs de coagulation :

Ces modifications affectent le complexe prothrombique. Très précoces, ces modifications justifient l'arrêt du traitement pour MARCHE qui voit là le témoignage d'une atteinte hépatocellulaire importante dont le pronostic est imprévisible (67 - 68).

Cette constatation est vérifiée dans nos observations 1 et 9 où le TP chute rapidement à moins de 10%, sujets sans tare hépatique préexistante connue.

6- Modifications des tests inflammatoires :

Peu spécifique, leur intérêt est médiocre. On observe cependant la positivité de certaines réactions de floculation (HANGER) et une augmentation des alpha 2 et gamma globulines.

7 - Modifications de l'élimination de la BSP :

Les phénomènes de compétition existants entre la Rifampicine et les anions choléphiles comme la BSP, rendent ininterprétables les résultats de cette épreuve (21).

8 - Recherche de l'antigène Australia :

Il est maintenant bien établi que l'antigène Australia est lié à des particules virales correspondant au virus de l'hépatite d'inoculation, et sa recherche permet, en cas de positivité

de poser un diagnostic sérieux de probabilité.

Cette recherche doit être répétée à diverses phases de l'ictère, et sa négativité n'exclut pas le diagnostic. A l'inverse, la coexistence de désordres médicamenteux et la présence de l'antigène Australia est possible. Enfin, autre difficulté, l'existence d'un pourcentage variable de porteurs sains suivant les ethnies (0,5% en France).

Dans une étude épidémiologique, CAROLI a révélé un nombre plus important d'ictères graves chez des sujets traités par la Rifampicine et antigène Australia positif (23), notion confirmée par DECROIX-PUGET (33).

9- Test de transformation lymphoblastique (TTL) :

Le TTL est fondé sur le fait que les lymphocytes immunocompétents sont capables de régénération au stade blastique en présence de substances, vis à vis desquelles le sujet auquel ils appartiennent, est en état d'hypersensibilité (37).

En cas de positivité de ce test pour une substance donnée, le rôle de celle-ci est fortement probable dans l'hypersensibilité du sujet vis à vis de cette substance, mais cela n'affirme pas la responsabilité de cette drogue dans l'état pathologique considéré.

Ce test est de réalisation technique délicate, et sa positivité doit être franche pour avoir de la valeur. Néanmoins, il faut retenir que la positivité du TTL pour une substance donnée est un argument décisif pour l'arrêt de celle-ci (74).

G- HISTOPATHOLOGIE

A un stade précoce de l'hépatite médicamenteuse, la structure du lobule est peu altérée. Les lésions touchent un plus ou moins grand nombre de cellules, de façon dispersée, l'atteinte étant plutôt localisée autour des veines sus-hépatiques (41 - 62 - 82 - 83).

L'évolution grave est caractérisée par la destruction des hépatocytes, pour ne laisser parfois qu'une couronne cellulaire périportale.

Les anomalies nucléaires sont constantes : anisocaryose, binucléation, voire pycnose.

Les anomalies cytoplasmiques donnent à la cellule un aspect clarifié, avec une charge glycogénique conservée. Ballonisation et nécrose acidophile peuvent être observées à un stade ultérieur. On n'observe pas de phénomène de régénération. Une stéatose franche est souvent observée.

L'infiltration des espaces portés est constante, modérée, faite surtout d'histiocytes, avec polynucléaires, lymphocytes, quelques éosinophiles et plasmocytes. L'hyperplasie Kupférienne est rare et modérée.

Le système biliaire est atteint plus inconstamment, sous forme de thrombi, ou d'un fin tatouage biliaire intra-hépatocytaire, selon le degré de cholestase.

Les espaces portes ne montrent pas ou peu de lésions de sclérose (62) à la différence de l'hépatite virale où la réaction inflammatoire est importante.

HYPOTHESES

PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'introduction de la Rifampicine a amené un facteur de majoration de la fréquence des ictères au cours des traitements antituberculeux. Il était donc logique de lui en attribuer la responsabilité initiale (63 - 77). Son association avec l'Isoniazide accroît les risques d'ictère pour certains auteurs (36 - 63), accroissement contesté par d'autres (77).

Avant de tenter de préciser la physiopathologie de ces ictères, il nous semble logique de préciser l'hépatotoxicité de chacun des composants de l'association INH-Rifampicine.

A- HEPATOTOXICITE DE L'ISONIAZIDE

Affirmer l'hépatotoxicité de l'INH n'est pas chose aisée lorsque celui-ci est associé à d'autres drogues telles le PAS ou l'éthionamide, voire maintenant à la Rifampicine, toutes drogues dont l'hépatotoxicité est reconnue ou suspectée.

L'atteinte hépatique a pu être mise en évidence lors de traitements chimioprophylactiques par l'INH seul ; c'est ainsi que des auteurs, notamment anglo-saxons, ont pu étudier diverses fonctions de l'hépatocyte lors de ces traitements, les doses étant de 300 mg/j et pendant un an, selon la recommandation de l'American Thoracic Society (117 - 118).

1- Elevation des transaminases et modifications des fonctions hépatiques lors de traitements chimioprophylactiques par l'INH seul.

SCHARER et SMITH (97) ont pu observer, sur trois ans, un groupe de 90 malades, qui présentait des réactions tuberculiniques positives, en dehors de toute trace de tuberculose patente.

Sur ces 90 malades, 11 virent leurs transaminases s'élever à plus de 50 unités (normale inf. ou égale à 40 unités) dans les deux premiers mois de traitement, soit 12,2%. Parmi ces 11 sujets, 2 présentaient des manifestations d'intolérance : fièvre, malaises, prurit. Parmi les 9 restants, 7 virent leur traitement poursuivi, malgré des transaminases allant de 65 à 91 unités pour les SGOT et de 76 à 190 unités pour les SGPT, après deux mois de traitement. Les 2 autres virent leur traitement arrêté, l'un pour convenance personnelle, l'autre à cause d'une élévation des transaminases à plus de 200 unités et présence de lésions histologiques à la ponction-biopsie hépatique.

L'évolution de ces perturbations peut être résumée dans le tableau 2, associant, en outre, les variations des taux de bilirubinémie et des phosphatases alcalines.

Il faut noter que dans tous les cas observés, le taux des transaminases s'est normalisé au plus tard au sixième mois, que l'administration de l'isoniazide ait été ou non maintenue, et qu'en outre, aucun signe clinique d'ictère ou de cholestase n'a été observé.

Ces observations ont été corroborées par l'étude de BYRD et Collab. (20) à propos d'un groupe de 160 adultes des deux sexes :

92 hommes, de 19 à 63 ans, moyenne d'âge 39 ans

68 femmes, de 20 à 78 ans, moyenne d'âge 38 ans

Tous présentaient une réaction tuberculinique franchement positive, à l'exclusion de toute tuberculose patente, et d'autre atteinte organique en particulier hépatique.

Seize virent leur traitement arrêté, soit 10% des sujets pour des symptômes suggérant une intolérance, ou pour des anomalies biologiques hépatiques. Parmi eux, 12 présentaient des symptômes d'intolérance : fièvre peu élevée, myalgies, arthralgies, malaises digestifs, ou simplement malaises mal définis, symptômes qui disparurent dans les deux semaines qui suivirent l'arrêt de la drogue. A aucun moment, n'apparurent de signes d'ictère chez ces sujets bien que 9 d'entre eux aient eu des taux de transaminases supérieurs à 50 unités.

Le tableau 3 résume la symptomatologie et la biologie de ces douze sujets.

A G E	SEXE	SYMPTOMES	SEMAINES DE THERAPEUTIQUE	SGOT	SGPT	PHOS. ALC.
30	féminin	fièvre, malaise, arthralgies	4	84	26	5,10
54	féminin	fièvre, malaise, nausées, myalgies	14	95	202	3,30
41	masculin	anorexie, fatigue, urticaire	4	1400	1230	4,25
22	masculin	nausées, anorexie	4	152	140	4,30
33	masculin	fièvre, myalgies, arthralgies, nausées	10	582	900	4,60
45	féminin	nausées, fièvre, myalgies	1	95	145	4,70
46	féminin	somnolence, myalgies	1	42	30	2,60
36	féminin	paresthésies des pieds	14	35		
44	masculin	malaise, intolérance à l'alcool	1	60	45	3,80
55	féminin	nausées, anorexie	24	95	84	4,00
49	masculin	malaise, intolérance à l'alcool	1	50	38	2,75
44	féminin	malaise, somnolence	1	18	18	2,40

Parmi les malades qui ne présentèrent aucun symptôme clinique, 33 présentèrent au moins une fois des valeurs de SGOT supérieures à 50 unités, soit un peu plus de 20% des sujets observés ; 7 dépassaient 100 unités, dont 3 à la suite d'excès de boissons alcoolisées ; les 4 autres virent leur traitement arrêté, les taux atteignant 100 à 200 unités.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces deux études ?

Il apparaît qu'un traitement par l'INH seul est capable d'induire chez certains individus des lésions hépatocytaires se traduisant par une élévation du taux des transaminases sériques, sans qu'apparaissent des symptômes d'ictère ou de cholestase.

Ces élévations sont dans l'ensemble modérées, de plus, ces variations se limitent spontanément pour revenir à des taux normaux sans arrêt du traitement dans la grande majorité des cas.

Devant l'association d'une élévation des transaminases et d'une symptomatologie associant des signes généraux et digestifs, il fallait éliminer la possibilité d'une hépatite virale concomitante. Aucun ictère n'a été observé, et le retour à la normale des signes biologiques après arrêt de certains traitements, s'opposent à cette hypothèse, de même que la reprise des symptômes lors des tentatives de réadministration de la drogue.

Les auteurs anglo-saxons ont d'autre part éliminé toute cause technique ou matérielle à l'élévation de ces transaminases en étudiant la détermination des taux, et les moyens de fabrication de l'Isoniazide. Aucune possibilité d'erreur n'a pu être retenue (97).

Ainsi, il faut admettre que lors d'un traitement par l'Isoniazide seul administré à titre chimioprophylactique, 10% environ des sujets sont susceptibles de présenter une élévation des taux sériques de transaminases, le plus souvent sans signe clinique d'accompagnement et notamment sans ictère ni cholestase.

2- Hépatites ictérogènes lors de traitements par L'Isoniazide seul

L'observation de MARTIN-ARTHAUD (70) nous montre l'apparition d'une hépatite ictérogène lors d'un traitement par l'INH seul :

Un marin pêcheur de 40 ans, est admis à l'hôpital pour anorexie, douleurs épigastriques, asthénie, selles décolorées, urines foncées et ictère depuis une semaine. Depuis un mois, il prenait 300 mg/j d'INH à titre chimioprophylactique.

Aucun antécédent d'ictère, de transfusion, d'éthylisme, ou d'allergie n'étaient retrouvés.

A l'examen, on était en présence d'un sujet ictérique, avec hépatomégalie, et par ailleurs un examen normal.

Biologiquement, :

Transaminases SGOT	1385 unités
Bilirubine	184 mg
Phosphatases alcalines	8,8 unités

L'arrêt de l'INH entraîna une rémission rapide des signes cliniques et biologiques, en une quinzaine de jours.

Deux mois plus tard, l'INH fut repris pour une semaine, puis arrêté, puis repris de nouveau deux mois plus tard sans avis autorisé. A chaque reprise, on assista à une remontée des transaminases à 151 puis 734 unités, et à une normalisation lors des arrêts. On arrêta définitivement l'INH alors que le taux était à 526 unités. Une ponction-biopsie hépatique montra alors :

Un infiltrat mononucléaire peu marqué, avec de rares polynucléaires et éosinophiles, des espaces portes, et autour des veines centrolobulaires, zones où la nécrose était marquée. Pas de fibrose et cellules de KUPFER normales.

Autre observation, celle de COHEN et Collab. (27)

Un sujet de race noire, âgé de 50 ans est admis pour troubles digestifs, avec subictère, selles foncées, prurit, perte de poids, et douleurs de l'hypochondre droit durant depuis trois jours. Diabétique, traité par 50 unités de "NPH insulin", il présenta une bronchopneumopathie en 1958, étiquetée sarcoïdose, et il fut traité par 6 mg de méthyl-prednisolone et 300 mg d'INH quotidiens à partir de Mai 1959.

C'est en Juillet 1959 qu'il est hospitalisé. A son admission, on retrouve les symptômes déjà cités et une hépatomégalie.

Biologiquement :

Bilirubine	174 mg
Transaminases SGOT	1450 unités
Phosphatases alcalines	28 unités

Après arrêt du traitement par l'INH, et poursuite de la corticothérapie, l'état s'améliora en 15 jours :

Bilirubine 17,8 mg/l

Phosphatases alcalines 11 unités

Transaminases SGOT 26 unités

Une ponction-biopsie montra des lésions d'hépatite diffuse. Le diagnostic retenu à la sortie en Septembre fut celui d'hépatite virale.

Deux mois plus tard, nouvelle admission pour ictère datant d'une semaine. Suivi depuis ces deux mois par le Service des consultations externes d'un autre hopital, le sujet avait vu son traitement à nouveau complété par 300 mg d'INH et un équivalent du PAS. L'ictère s'accompagnait de prurit, de troubles digestifs, de douleurs de l'hypochondre droit. Biologiquement :

Bilirubine 210 mg/l

Phosphatases alcalines 8,67 unités

Transaminases SGOT 170 unités

Au neuvième jour de son hospitalisation, le malade sombra dans un coma hépatique, avec 356 mg de bilirubine totale et des transaminases à 170 unités. Le foie ne devint plus perceptible à la palpation. Le malade décéda au 14 ème jour.

L'autopsie montra une nécrose aigue massive du foie, et confirma la sarcoïdose.

Cette observation permet d'incriminer l'INH dans la mesure où son administration après un premier arrêt a vu réapparaître l'ictère avec des signes biologiques de cytolyse. Mais le diagnostic d'hépatite virale, primitivement retenu, ne peut être formellement écarté.

Ces deux observations ne font pas mention de la recherche de l'antigène Australia, ni du TTL.

L'administration isolée de l'INH peut apparemment provoquer des troubles allant de la simple augmentation des transaminases sériques à l'ictère grave, mortel, pour des doses thérapeutiques usuelles.

On retrouve une augmentation importante et fugace des transaminases lors des intoxications massives par l'INH (25), mais dans ce cas précis, un phénomène toxique est vraisemblable. On ne peut plus parler alors ni même évoquer l'idiosyncrasie.

B- HEPATOTOXICITE DE LA RIFAMPICINE

A l'inverse de l'INH, on ne possède pas de travaux importants par le nombre des sujets traités, et la durée des traitements par la Rifampicine seule.

Les essais en monothérapie ne portent que sur un nombre limité de sujets, et sur un temps ne dépassant guère six mois. D'autre part, ces traitements n'ont pas toujours été institués pour une tuberculose (7 - 8), ce qui est important quand on sait que 16,6% d'un échantillonnage de 67 tuberculeux avaient une augmentation significative de transaminases avant tout traitement (65), hypertransaminasémie augmentant avec l'importance de la tuberculose, notamment dans les formes récentes exsudatives, et très évolutives.

GUILLERMAND a recensé les principales séries de résultats en monothérapie. Il les résume en un tableau que nous lui empruntons (tableau 4).

On constate donc l'absence de troubles hépatiques au cours de ces traitements. Un seul cas d'ictère a été noté, encore s'agissait-il d'un diabétique traité par le Carbutamide, dont l'action cholestatique est connue ; cet ictère ne s'accompagnait pas d'hypertransaminasémie (103). Malgré des doses élevées, jusqu'à 1800 mg/j, pour traiter des septicémies à pyogènes, BASTIN (7) n'a observé aucune perturbation sérologique chez cinq malades.

BROUET et Collab. réalisèrent des essais cliniques en monothérapie, chez 30 malades porteurs de tuberculose pulmonaire, n'ayant jamais bénéficié de chimiothérapie antituberculeuse antérieure. Répartis en 26 hommes et 4 femmes, il reçurent quotidiennement 900 mg de Rifampicine en deux prises, pendant trois mois au maximum.

AUTEURS	NOMBRE DE MALADES	DOSE (mg)	DUREE	HYPERTRANSA- MINASEMIE SANS ICTERE	HYPERBILIRU- BINEMIE SANS ICTERE	ICTERE
KASPAR	6	450	6 mois	0	-	0
DADDI	21	450-600	2 mois	0	-	0
LUCCHESI.....	25	600-750	3-8 mois	0	-	0
NITTI	53	600	2-4 mois	0	-	0
PALLANZA	5	450-600	2-5 mois	0	0	0
VIRCHOW	6	600	3 mois	0	-	0
BASTIN	5	900-1800	2-6 mois	0	-	0
HOFMANN	6	300	3 mois	-	-	0
TACQUET	21	600-900	2-3 mois	0	-	1
DELAUDE.....	13	600-900	2-4 mois	-	-	0
DUMON	23	600	1-3 mois	-	-	0
GYSELEN.....	28	600	2 mois	0	0	0
Total	212			0	0	1

A côté de l'efficacité thérapeutique, l'auteur a réalisé une étude de la tolérance et de la toxicité, comprenant une étude biologique des fonctions hépatiques. Sur les 30 malades, 25 prirent leur traitement pendant trois mois ; 5 virent leur traitement arrêté pour échec thérapeutique manifeste, sur des critères radiologiques et bactériologiques. Si dans 7 cas, des intolérances digestives bénignes sont survenues, aucune fonction hépatique, dont certaines n'étaient pas normales avant toute thérapeutique, n'a subi de modification chez les 25 sujets traités.

Confirmant ces études cliniques, HUGUES et MARCHE (50) ont étudié les effets hépato-biliaires de l'association INH-Rifampicine chez le rat. Aucune lésion histologique n'a été observée après absorption de doses allant de 15 à 30 mg/Kg de Rifampicine seule. Par contre, dès l'introduction de l'INH, des lésions apparaissent en microscopie optique :

- stéatose hépatique, isolée ou associée à une dégénérescence hépatocytaire
- ictère tissulaire
- réaction mésenchymateuse.

La microscopie électronique a pourtant mis en évidence des lésions structurales hépatocytaires lors de traitements tuberculostatiques, en montrant une prolifération du réticulum endoplasmique lisse, par augmentation du nombre des vésicules et des tubules constituant cet organe (47). Cette prolifération s'observe aussi bien lors de l'administration de Rifampicine seule, que lors de traitements associant la Rifampicine à l'INH ou à la streptomycine. Ce phénomène est sûrement à l'origine d'une induction enzymatique, permettant à la cellule hépatique de faire face à l'accroissement métabolique provoqué par le traitement.

Au terme de ce chapitre, il semble logique de conclure que la Rifampicine, administrée seule, ne provoque aucun trouble des fonctions hépatiques ; seul point objectif, l'apparition au microscope électronique, d'une prolifération du réticulum endoplasmique lisse.

C- HEPATOTOXICITE DE L'ASSOCIATION RIFAMPICINE-ISONIAZIDE

L'étude des mécanismes qui concourent à la génèse d'un ictère médicamenteux constitue un problème difficile, en particulier lors d'association de drogues. Ceci nous conduit à revoir les différents moyens physiopathologiques aboutissant à l'ictère médicamenteux.

1- La toxicité vraie

L'élément fondamental y est la relation directe existant entre l'importance de l'hépatite et la dose thérapeutique, l'intervalle de temps étant constant. De plus, les lésions sont facilement reproductibles chez l'animal (10).

Ce mécanisme existe pour l'isoniazide, comme en témoignent les observations d'intoxication massive (25). Il n'est pas impossible que les hypertransaminas mies isolées, et les ictères observés lors de chimioprophylaxie par l'INH, entrent dans ce cadre. Les auteurs américains penchent plutôt vers un mécanisme d'hypersensibilité (20 - 97).

Aucun élément ne permet d'accorder à la Rifampicine une toxicité de cet ordre (44 - 51).

On pourrait être tenté de penser que lors de l'association des deux drogues, le métabolisme préférentiel de l'une démasque la toxicité de l'autre. Mais, s'agit-il alors d'une toxicité vraie ? La relation dose-effet est très difficile à établir, surtout lorsqu'existe une tare hépatique concomitante.

Comme le souligne PATTE (79), la toxicité vraie est rarement rencontrée en pathologie médicamenteuse, et d'autres mécanismes peuvent expliquer l'ictère.

2- Les anomalies du métabolisme des drogues, ou la compétition avec certaines activités enzymatiques

On sait depuis longtemps qu'il existe des variations du métabolisme des drogues, dont l'origine est génétique (59 - 114). On a reconnu ainsi des inactivateurs lents et des inactivateurs rapides de l'INH, et il semble en être de même pour la Rifampicine (61). L'application directe en est la mesure des taux sériques des drogues, permettant une posologie adaptée en fonction de la rapidité du métabolisme (61 - 114).

L'INH se révèle comme un inhibiteur de la formation des transaminases SGOT (44).

La Rifampicine stimule l'activité du réticulum endoplasmique lisse, stimulation qui peut rendre compte de l'aspect transitoire de l'intolérance médicamenteuse, et de la diminution des taux sériques constatée après un certain temps de traitement (19 - 54).

Chez les sujets porteurs d'une tare hépatique, la désacétylation de la Rifampicine se trouve réduite, et la sollicitation métabolique supplémentaire pourrait expliquer les phénomènes de compétition avec d'autres métabolismes, le débordement de ces possibilités pouvant conduire à l'ictère. C'est ainsi que la Rifampicine pourrait se comporter comme un facteur de révélation d'une hépatotoxicité liée à l'INH (67 - 68), mais deux arguments peuvent être opposés à cette théorie :

- l'hépatite ictérogène n'est pas une manifestation habituelle de surdosage en INH, chez l'homme.

- les accidents nerveux qui en sont l'expression la plus connue ne sont pas observés avec une plus grande fréquence lorsqu'on associe les deux médicaments.

La Rifampicine entre, en outre, en compétition au niveau de la captation ou de la glycuco-conjugaison de la bilirubine, mais seuls trois ictères à bilirubine libre ont été décrits à ce jour (33 - 74), ce qui reste une éventualité exceptionnelle.

Bien des incertitudes demeurent dans le métabolisme des associations, et aucune interaction cinétique ou métabolique n'a pu être mise en évidence entre Rifampicine et Isoniazide (1 - 2), et l'association ne modifie pas les taux sériques de Rifampicine, ni la rapidité d'acétylation de l'INH.

3- L'idiosyncrasie

Ce mécanisme, témoignant d'une hypersensibilité à une substance donnée, doit être admis avec réserve, car sous ce terme se cachent sans doute des phénomènes enzymatiques ou immuno-allergiques ignorés.

On groupe dans ce cadre des troubles survenant de façon imprévisible, s'associant à d'autres signes d'ordre immuno-allergiques : rash cutané, prurit, myalgies, éosinophilie sanguine. Seule la positivité du TTL est un argument décisif en sa faveur, mais à ce jour, aucun anticorps circulant n'a pu être isolé au cours d'hépatites survenues lors de traitements antituberculeux par la Rifampicine (33).

Comme nous l'avons signalé, c'est l'idiosyncrasie qui a été retenue comme origine probable aux hypertransaminasémies et ictères rencontrés lors des traitements chimioprophylactiques par l'INH seul (20 - 27 - 97).

CONCLUSIONS

Dès son apparition, la Rifampicine s'est révélée comme un puissant moyen d'action contre la tuberculose, à l'égal de l'Isoniazide, sinon supérieur. Mais, son utilisation a augmenté le nombre des accidents hépatiques chez les tuberculeux, notamment celui des ictères (63 - 77). Bénins et transitoires le plus couramment, ces accidents ont exceptionnellement conduit à une évolution mortelle.

De l'avis unanime, ces accidents, et tout particulièrement ceux d'évolution fatale, surviennent de façon préférentielle sur des foies altérés ou des terrains débilisés. Ils sont d'apparition précoce, avant la fin de la troisième semaine de traitement. Les accidents plus tardifs semblent d'avantage relever de l'évolution de la tare hépatique, ou de l'intervention d'une hépatite virale surajoutée.

Le mécanisme de ces ictères demeure objet de discussion. Si la Rifampicine administrée seule, n'a provoqué aucune altération hépatique, la toxicité de l'Isoniazide est démontrée, encore que s'extériorisant rarement par rapport au nombre de sujets traités.

C'est avec l'association INH-Rifampicine qu'ont été observés la plupart des accidents. Ainsi s'oriente-t-on vers un mécanisme indirect (32). La Rifampicine mobiliserait à son profit l'activité de certains enzymes, et entrerait en compétition avec d'autres processus métaboliques indispensables : conjugaison et transport des drogues, métabolisme de la bilirubine ...

C'est ainsi qu'elle révélerait l'hépatotoxicité latente de l'Isoniazide, ou augmenterait les effets de l'hépatite virale (26 32 - 44).

Au delà, reste l'imprévisible survenue de phénomènes d'hypersensibilité.

Ainsi, bien qu'imparfaites, nos connaissances permettent de tirer des conclusions thérapeutiques pour l'emploi de l'association INH-Rifampicine, car l'utilisation de celle-ci ne doit pas être remise en cause, les ictères d'évolution mortelle restant exceptionnels. C'est à une évaluation raisonnable des risques qu'il faut parvenir.

Il semble raisonnable de ne pas prescrire cette association aux malades âgés, fortement débilités, ou aux porteurs de tares hépatiques sévères. Les sujets indemnes de tares hépatiques ou porteurs d'une insuffisance cellulaire modérée devront être l'objet d'une surveillance attentive et répétée.

Les doses souhaitables sont de :

- 10 mg/Kg/j de Rifampicine, soit 600 mg/j chez l'adulte, dose qu'il ne semble inutile de dépasser dans le cadre d'une poly-chimiothérapie antituberculeuse. Un traitement initial réduit à 300 mg est utilisé par certains auteurs pour permettre l'adaptation enzymatique hépatocytaire (79).
- 5 mg/Kg/j d'Isoniazide chez l'adulte, 8 à 10 mg/Kg/j chez l'enfant, doses efficaces dans le cadre de l'association, auxquelles on associera une vitaminothérapie B.

La surveillance portera pratiquement sur :

- le dépistage de troubles digestifs, ou l'apparition d'un subictère
- le dosage répété des taux de bilirubine, des transaminases sériques, de la sidérémie, des signes biologiques de cholestases, et des facteurs de la coagulation
- la recherche de sels et pigments biliaires dans les urines
- la surveillance des taux sériques de Rifampicine et d'Isoniazide, d'après lesquels la posologie pourra être ajustée (61 - 114).

En cas d'apparition de troubles mineurs, tels que nausées, vomissements, hypertransaminasémie modérée, la poursuite du traitement est possible, les troubles pouvant s'améliorer puis disparaître spontanément ou sous l'effet d'un traitement symptomatique. Si les troubles s'aggravent, apparition d'un ictère avec perturbation des signes biologiques, l'interruption thérapeutique s'impose. Dans toutes les observations citées, c'est la Rifampicine que l'on a arrêtée, l'évolution se faisant le plus souvent vers la régression puis la disparition des troubles. Ceci peut sembler paradoxal ; un seul cas de régression d'ictère a été observé après arrêt de l'INH et poursuite de la Rifampicine (85).

On se trouve donc en droit d'arrêter totalement l'association, ou l'un de ses composants, et de suivre l'évolution qui se fait le plus souvent vers la régression, ou très rarement vers l'ictère mortel. De toutes façons, la recherche d'une étiologie s'impose avec tentative de mise en évidence de l'antigène Australia et test de transformation lymphoblastique.

La reprise du traitement dans son intégralité mérite d'être discutée en raison du danger de rechute, et de l'imprévisibilité des conséquences de la cytolyse.

La connaissance d'évolutions fatales lors de traitements par Isoniazide-Rifampicine ne contre-indique pas l'utilisation de cette association, car ces faits restent exceptionnels. Comme toutes les thérapeutiques actives, cette association présente des risques que des précautions peuvent réduire, mais non prétendre supprimer.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACOCELLA G.
- A metabolic and kinetic study on the association Rifampicin-Isoniazid.
- Int. Symp. Rifampicin, Davos 1970
Respiration 28 suppl. 1 - 6 (1971)
- 2 - ACOCELLA G. - BONOLLO L. - GARIMOLDI M. et Collab.
- Kinetics of Rifampicin and Isoniazid administered alone and in combination to normal subjects and patients with liver disease.
- GUT 1972, 13, pp. 47 - 53. Bibliogr. (27 réf)
- 3 - ASSEM ESK N. - DOPING N. - NICHOLSON H. - WADE J.
- Liver damage and Isoniazid allergy
- Chir. Exp. Immunology 1969, 54 , 439
- 4 - BAILEY W.C. and AL.
- Fatal hépatic necrosis on a woman receiving chemoprophylaxis with isoniazid.
- Am. J. Gastroenterol. 1973, 59 , 512-517
Bibliogr. (7 réf).
- 5 - BALEA J. - MARCHE C. - MARCHE J.
- Effets hépato-biliâires de l'association Rifampicine Isoniazide.
- II - Etude histologique chez la souris tuberculisée.
- Thérapie, 1970, 25, pp. 125 - 130
Bibliogr. 5 Réf.

- 6 - BARIETY M. et Collab.
Rifampicine : première étude des dosages plasmatiques
au cours de traitements prolongés chez des tuberculeux
pulmonaires.
Rev. Tuberc. pneumol. 1968, 32, p. 63
- 7 - BASTIN R. - PECHERE J.C - TANCREDE C. - SICARD D. HARPEY J.P
Premiers résultats du traitement par la Rifampicine
de quelques états septicémiques dont 4 avec endocardite.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1968, 119, pp. 527 - 534.
- 8 - BASTIN R. - VILDE J.L - FROTTIER J.
Traitement des endocardites infectieuses
Rev. Prat. 1970, 20, n° 19 pp. 3153.
- 9 - BERGAMINI N. - FERRANIO A. - FOWST G.
Considérations sur l'emploi de la Rifampicine dans la
tuberculose et sur la tolérance dans l'ensemble des cas
traités.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33 bis, p. 295
- 10 - BERTHELOT P. - SICOT C.
Les hépatites médicamenteuses
Gaz. Med. Fr. 1969, 76 , 22 pp. 4141 à 4150.
Bibliogr. 28 réf.
- 11 - BLANCHON P. - PAILLAS J. - BLANCHON B. - GROSEILLE Y. -
BLANCHON F.
Les ictères mortels des traitements antituberculeux
comportant de la Rifampicine.
Rev. Fr. Mal. Resp. 1973, 1, n° 11, pp. 1135 - 1152.
Bibliogr. 24 réf.

- 12 - BONNEAU N. - GIRBAL J.P - ALIBERT R. et Collab.
Rifampicine et ponctions-biopsies hépatiques
Soc. de Pneumo-phthisio. du Sud-Est et du Litt.
Médit. 1970 fév.
- 13 - BOSSE J.L
Accidents hépatiques de la Rifampicine (à propos
de 45 observations).
Thèse Médecine ANGERS 1971
- 14 - BRINCOURT J - TEYSSIER L.
Hépatites à évolution prolongées induites par
certains tuberculostatiques
Rev. Tuberc. Pneumol.
- 15 - BROUET G.
L'expérience française de la Rifampicine
Journal de Médecine du Maroc 1969, 5, n° 12
pp. 659 à 674.
- 16 - BROUET G.- MODAÏ J. - VERGEZ P.
Essais cliniques de la Rifampicine en monothé-
rapie. Etude des taux sériques.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, n° 1 pp. 27 à 42
- 17 - BRUNO M.S - OBER W.B
Acute fulminant hepatic failure with bilateral
Tuberculous cavitation
New York State Journal of Medicine 1968 November 15
pp. 2934 à 2940.
Bibliogr. 41 réf.

- 18 - BURGHARD G. - PETER M.O - GIRONDEL P.
Utilisation de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose chez l'enfant.
Etude portant sur 40 observations.
Jour. Med. Strasbourg 1973, 4, 9 - 10, pp. 665 à 671
- 19 - BURNS J.J - CONEY A.H - KOSTER R.
Stimulatory effect of chronic drug administration on drug metabolizing enzymes in liver microsomes
Ann. N.Y Acad. SCI. 1963, 104, pp. 881 à 893
Bibliogr. 17 réf.
- 20 - BYRD Col. R.B. - NEYLSOON Lt Col R. - ELLIOT Cdr R.C
Isoniazid toxicity. A prospective study in secondary chemoprophylaxis.
JAMA, 1972, 220 , 11, pp. 1471 à 1473.
Bibliogr. 12 réf.
- 21 - CAPELLE P. - DHUMEAUX D. - MORA M. et Collab.
Effect of Rifampicin on liver function in man
GUT 1972, 13 , pp. 366 à 371
Bibliogr. 23 réf.
- 22 - CAROLI J.-OPOLON P.
Hépatites cholestatiques médicamenteuses
Rev. Prat. 1968, 18 , n° 15, pp. 2279 à 2289
Bibliogr. 16 Réf.
- 23 - CAROLI J. - OPOLON P. - LECHEVALLIER P. et Collab.
A propos d'une épidémie d'hépatites avec cinq cas d'atrophie aigüe mortelle survenue chez des malades sous polychimiothérapie incluant de la Rifampicine.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie 1971, 46, pp. 123 à 135
Bibiogr 40 réf.

24 - CAULIN C.

Les troubles digestifs d'origine médicamenteuse.
Les atteintes hépatiques et pancréatiques.

La Presse Médicale 1971, 79 , 49 pp. 2230 à 2236.

25 - CHARPIN J. - LALLEMAND M. - TRUPHEME R. - LAURENDEAU O.

Intoxication aigue volontaire par l'Isoniazide
Rev. Tuberc. Pneumol.

26 - CHEVREL B.

Rifampicine et Foie

Presse Médicale 1971, 79 , 43, pp. 1911 - 1912
Bibliogr. 11 réf.

27 - COHEN R. - KALSER MH. - THOMSON RV.

Fatal hépatic nécrosis secondary to Isoniazid
thérapie.

JAMA 1961, 176 , 10 pp. 877 à 879
Bibliogr. 8 réf.

28 - CONSTANS P. - MORIN Y. - SAINT PAUL M. et Collab.

L'association Rifampicine Isoniazide (résultats
bactériologiques et radio-cliniques du traitement
de 56 tuberculoses pulmonaires récentes).

Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33 bis , p. 147.

29 - COROLLEUR J.R

La tolérance hépatique à la Rifampicine

Nice Médical 1970, 3 , pp. 95 - 96

- 30 - CURCI G. - NINNI A. - SCOLES E.
Quelques recherches sur la pharmacocinétique de la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33 bis , pp. 81 à 90.
Bibliogr. 14 réf.
- 31 - DAMELON F.
Contribution à l'étude des ictères au cours de la chimiothérapie antituberculeuse incluant l'Isoniazide et la Rifampicine.
A propos d'une série de 100 cas.
Thèse Paris 1971, UER Pitié Salpêtrière
- 32 - DECROIX G. - DJUVORIC V.
Taux sanguins de Rifampicine chez les tuberculeux cirrhotiques.
Rev. tuberc. Pneumol. 1972, 36, p. 1003
- 33 - DECROIX G. - PUJET J.C
Tolérance hépatique des traitements antituberculeux incluant la Rifampicine.
Etude sur 214 observations.
Sem. Hop. Paris 1973, 49 , 30, pp. 2219 à 2224.
Bibliogr. 17 réf.
- 34 - DELAUDE A. - MONNIER J. - ALBAREDE J.L et Collab.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (premiers résultats)
Rev. Tuberc. Pneumol, 1969, 33 bis , p. 155

- 35 - DESPIERRES G. - VIALIER J. - CAYRE R.M
Données cliniques et expérimentales concernant les modifications du taux des transaminases sériques au cours de l'antibiothérapie antituberculeuse.
LYON Med. 1967, 12 , 17.
- 36 - DIEU J.C
Rôle de l'Isoniazide dans l'hépatotoxicité de l'association INH-Rifampicine dans la tuberculose de l'enfant.
Journ. Med. LYON 1972, 53 , pp. 1323 à 1328
Bibliogr. 8 réf.
- 37 - DOVE J.T - CHAPARAS S.D - HEDRICK S.R
Failure to demonstrate transformation of lymphocytes of patients with isoniazid-associated hepatitis.
Am. Rev. Resp. dis. 1972, 106 , pp. 485 à 487
Bibliogr. 24 réf.
- 38 - GARIBALDI R.A and Al.
Isoniazid associated hepatitis. Report of an outbreak.
Am. Resp. Disease 1972, 106 , pp. 357 à 365
- 39 - GEFFROY Y. - SEGRESTIN M. - ROPARTZ C. - GILBERT D.
Le test de transformation lymphoblastique dans les hépatites médicamenteuses.
Presse Medicale 1970, 78 , p. 1844
- 40 - GIRARD M.
Hépatites cytolitiques d'origine médicamenteuse.
Rev. Prat. 1968, 18 , 15, pp. 2267 à 2277.
Bibliogr; 15 réf.

- 41 - GODEAU P. - CATZ G. - CENAC A. et Collab.
Ictère d'évolution fatale au cours d'un traitement
par la Rifampicine.
Ann. Med. interne, 1972, 123 , 2, pp. 119 - 120
- 42 - GRAISELY B. - EMERY J.P - HUGUES F.C - MARCHE J.
Rifampicine et ictère. Observations chez l'homme.
Thérapie 1971, 26 , pp. 655 à 669
Bibliogr. 20 réf.
- 43 - GROSSMAN L.A and Al.
Jaundice and death from isoniazid
J. Tenn. Med. Ass. 1970, 63 , pp. 23 à 28
- 44 - GUILLERMAND J.
Interférences hépatiques de la Rifampicine
Rev. Prat. 1970, 20 , pp. 2415 à 2439.
- 45 - GUILLERMAND J. - ESVANT J. - BRAND A. - ETIENNE R.
Note préliminaire sur l'évolution de la sidérémie
chez les tuberculeux traités par les associations
thionamide-isoniazide et Rifampicine-Isoniazide.
Thérapie 1970, 25 , pp. 137 à 141
- 46 - GYSELEN A. - VERBIST L. - COSEMANS J. et Collab.
A cooperative study on Rifampicin in original
treatment of advanced pulmonary tuberculosis.
Acta Tuberc. Pneumol. 1969, 60 , p. 563

- 47 - HAKIM J. - FELDMANN G. - BOIVIN P. et Collab.
Etude comparative des activités bilirubine et
paranitrophénol-glucuronyl-transférases
hépatiques. III Effets de la Rifampicine seule
ou associée à la streptomycine et à l'Isoniazide
chez l'homme.
Sem. Hop. Pathol. Biol. Fr. 1973, 21, 3, pp. 255 à 263
- 48 - HECHT Y.
Les inducteurs d'enzymes et leurs applications
thérapeutiques.
Conc. Med. 1971, 93, 19, pp. 3495 à 3501
- 49 - HOLLINS P.J - SIMMONS A.V
Jaundice associated with Rifampicin
Tubercle 1970, 51, pp. 328 à 332
Bibliogr. 21 réf.
- 50 - HUGUES F.C - MARCHE C. - MARCHE J.
Effets hépato-biliaires de l'association Rifampicine
Prothionamide. I Etude histologique chez le rat
Thérapie 1970, 25, pp. 131 à 136
Bibliogr. 5 réf.
- 51 - HUGUES F.C - MARCHE C. - MARCHE J.
Effets hépato-biliaires de l'association Rifampicine
Isoniazide. I. Etude histologique chez le rat.
Thérapie 1969, 24, pp. 899 à 906
Bibliogr. 4 réf.
- 52 - HYDE L. and Al.
Hypersensitivity reaction and liver toxicity attributed
to INH.
Am. Rev. Respir. Dis. 1972, 106, pp. 281 - 282
- 53 - JEAN R. - BONNET H. - PAGES P. et Collab.
Hépatite médicamenteuse au cours d'un traitement
associant Isoniazide et Rifampicine.
Ann. Pédiat. 1972, 19, 4, pp. 307 à 311
Bibliogr. 4 réf.

- 54 - JEZEQUEL A.M - ORLANDI F. - TENCONI L.T
Changes of the smooth endoplasmic reticulum induced
by Rifampicin in human and guinea-pig hepatocytes.
GUT, 1971, 12, pp. 984 - 987
Bibliogr. 18 réf.
- 55 - KEBERLE H. - SCHMID K. - MEYER-BRUNOI H.G
The metabolic fate of Rimactane in the animal and
in man.
Pharmacokinetics. Antimicrobial agents and chemothe-
rapy. 1966, pp. 365 - 370
- 56 - KOCHMAN S. - BUREAU G. - DUBOIS de MONTRAYNAUD J.M
A propos de cinq cas d'ictères par la Rifampicine
La Presse Médicale 1971, 79 , p. 524
- 57 - KOHLER A.
Hépatite après traitement à l'Isoniazide
Médecine et Hygiène 1970, 929, p. 1352
- 58 - LAL S. - SINGHAL S.N - BURLEY D.M and Al.
Effects of Rifampicin and Isoniazid on liver function
Br. Med 1972, 1 , p. 148
- 59 - LECHAT P. et Collab.
Abrégé de pharmacologie médicale
Masson et Cie ISBN 2. 225. 37. 059. X
- 60 - LEES A.W - ASGHER B. - HASHEM M.A and Al.
Jaundice after Rifampicin
Br. J. Dis. Chest. 1970, 64 , p.90 - 95
- 61 - LE ROQUAIS P.
Concentration de Rifampicine dans les humeurs chez
45 tuberculeux. Intérêt bioclinique
Thèse doctorat en médecine Caen 1973
Bibliogr. 167 réf.

- 62 - LESOBRE R. - RUFFINO J. - TEYSSIER L. et Collab.
 Les ictères au cours du traitement par la Rifampicine
 (12 observations)
 Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 3, pp. 393 à 403
 Bibliogr. 12 réf.
- 63 - LESOBRE R. - RUFFINO J. - TEYSSIER L. et Collab.
 Epidémiologie de l'ictère chez 1974 tuberculeux
 hospitalisés, traités ou non par la Rifampicine.
 Rev. Tuberc. Pneumol. 1970, 34, 2, pp. 296 à 304
- 64 - LEVI A.J - GATMAITAN Z. - ARIAS I.M
 Two hepatic cytoplasmic protein fractions, Y and Z,
 and their possible role in the hepatic uptake of
 Bilirubin, SulFOBromophtalein, and other anions
 The Journal of Clinical Investigation 1969, 48, 1
 pp. 2156 - 2167
 Bibliogr. 42 réf.
- 65 - LEVI-VALENSI P. - GIROULLE H. - PLAQUET R. et Collab.
 Etude des variations des transaminases avant tout
 traitement , et au cours du traitement de la tuber-
 culose par la Rifampicine.
 Rev. Tuberc. Pneumol. 1970, 34, 3, pp. 422 à 428
- 66 - MADDREY W.C - BOITNOTT J.K
 Isoniazid hepatitis
 Am. Intern. Med. 1973, 79, 1, pp. 1 à 72
- 67 - MARCHE J. - HUGUES F.C - GRAISELY B. - MARCHE C.
 Les hépatites ictérogènes au cours des traitements
 associant Isoniazide et Rifampicine. (Observations
 cliniques et expérimentales).
 Rev. Tuberc. Pneumol. 1971, 35, 1, pp. 55 à 76
 Bibliogr. 32 Réf.
- 68 - MARCHE J. HUGUES F.C - GRAISELY B. - MARCHE C.
 L'hépatite provoquée par l'association de Rifampicine
 et d'Isoniazide.
 Ann. Med. Interne 1971, 122, 10, pp. 1045 à 1054.

- 69 - MARION L. et Collab.
A propos d'une épidémie d'ictères en sanatorium.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1968, Mars, pp. 458 à 467.
- 70 - MARTIN C.E - ARTHAUD J.B
Hepatitis after Isoniazid administration
New England Journal of Medicine 1970, 282, pp. 433 -434
Bibliogr. 8 réf.
- 71 - MARTIN-LALANDE J. - JAUBERTIE R. - DJEBBAR A. et Collab.
Ethambutol Rifampicine : tuberculostatiques majeurs ?
Revue de la Littérature et 130 cas personnels.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 1, pp. 95 à 111
Bibliogr. 25 réf.
- 72 - MERRIT A.D - FETTER B.F
Toxic hepatic necrosis (hepatitis) due to isoniazid :
Report of a case with cirrhosis and death due to
hemorrhage from oesophageal varices.
Ann. Intern. Med. 1959, 50, pp. 804 à 810
Bibliogr. 11 réf.
- 73 - MORERE P. - STAIN J.P - CHAUVÉE M.C et Collab.
Essais cliniques de la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33 bis, p. 177
- 74 - MORERE P. - BOURREILLE J. - MATRAY F. et Collab.
Etude des fonctions hépatiques chez les malades
traités par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1970, 34, 3, pp. 403 à 414
- 75 - MORERE P. - STAIN J.P - BOURREILLE J. et Collab.
Ictère et cytolysé chez les malades recevant à la
fois Rifampicine et Isoniazide.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1970, 34, 8, pp. 1110 à 1119.
- 76 - NITTI V. - CATENA E. - DELLI VENERI F. et Collab.
La tolérance de la Rifampicine dans le traitement
prolongé des formes récentes et chroniques de la
tuberculose pulmonaire.
Ftiziologia 1971, 20 (suppl.) 1969

- 77 - OURY M. - TUCHAIS E. - TUCHAIS M.
Epidémiologie des ictères dans un service de phthisiologie. Responsabilité de la Rifampicine.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1970, 34, 3 pp. 415 à 484
Bibliogr. 21 réf.
- 78 - OURY M. - TUCHAIS E. - VIALLET S. - CHAUVET G.
Tuberculoses pulmonaires de première atteinte traitées par l'association Isoniazide-Rifampicine et surveillées après l'arrêt du traitement.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1971, 35, 8, pp. 819 à 828
- 79 - PATTE F. - BREUIL K. - BERTIN M. et Collab.
Les ictères observés pendant cinq ans au cours de diverses associations chimiothérapiques antituberculeuses.
Journal de Médecine de Poitiers 1971, 4, pp. 163 à 174
Bibliogr. 74 réf.
- 80 - PECHERE J.C - TANCREDE C.
Evolution des concentrations sériques et urinaires de la Rifampicine au cours des traitements.
Path. et Biol. 1969, 17, p. 155
- 81 - PIERON R. - MARIEN C.
Les accidents de la Rifampicine.
Progr. Med. 1971, 99, pp. 13 à 16
- 82 - PIERON R. - MARIEN C. - JAGUEUX H.
Ictères et Rifampicine.
Sem. Hop. Paris 1971, 47, 20, pp. 1286 à 1295
Bibliogr. 35 réf.
- 83 - PIERON R. - MARIEN C. - KAUFFMAN J.P et Collab.
Ictères et Rifampicine (à propos de 9 observations)
Med. Interne 1972, 7, 1, pp. 43 à 62
Bibliogr. 56 réf.
- 84 - PLONTEUX G.
Méthodologie de l'étude de la tolérance hépatique des médicaments en clinique médicale.
Thérapie 1969, 24, pp. 237 à 249

- 85 - PLONTEUX G. - TOULET J. - VITEAU J.M et Collab.
Tolérance hépatique chez l'homme de l'association
Rifampicine-Isoniazide (à propos de 51 Observations)
Ann.gastro-entérol. 1971, 7 , 1, pp. 1 à 24
Bibliogr. 11 réf.
- 86 - POLONOWSKI J. - ETIENNE J.
Métabolisme hépatique des médicaments.
Thérapie 1969, 24, pp. 7 à 25
Bibliogr. 92 réf.
- 87 - POPPER H. - SCHAFFNER F.
Drug induced hepatic injury.
Ann. Intern. Med. 1959, 51, pp: 1230 à 1252
- 88 - RALEIGH J.W
Rifampin in treatments of advanced pulmonary
tuberculosis.
Am. Rev. Resp. Dis. 1972, 105, 3, pp. 397 à 409
Bibliogr. 21 réf.
- 89 - RANDOLPH H. - JOSEPH S.
Toxic hepatitis with jaundice occuring in a
patient treated with isoniazid.
JAMA 1961, 176, pp. 877 à 879
- 90 - RAUTLIN de la ROY (Y. de) - MORICHAU - BEAUCHANT G. - PATTE F.
Comparaison des taux sériques de Rifampicine
avec une posologie habituelle et réduite (600 et 300 mg)
Médecine et Maladies infectieuses 1971, 1972, 12,
pp. 495 à 503.
- 91 - RAUTLIN de la ROY (Y. de) - PATTE F. et G. - MORICHAU - BEAUCHANT G.
Taux sérique de Rifampicine avec des posologies
réduites (300 mg)
Rev. Tuberc. Pneumol. 1971, 35, pp. 342 à 350
- 92 - REUBI F. - SACKMANN W. - PLUNNECKE L.
La clearance rénale de la Rifampicine.
Journal d'urologie et de néphrologie 1970, 76 , 9
pp. 829 à 833
Bibliogr. 7 réf.

- 93 - ROCHER G. - VIALLIER J. - BOUVY F.
Taux sériques et toxicité hépatique de la Rifampicine.
Revue de l'Institut Pasteur de Lyon 1972, 5 , 3
pp. 331 à 360
- 94 - ROSSOLINI and Al.
Experimental study of liver damage due to Rifampicin
and Rifampicin-Isoniazid combination.
Farmaco. 1973, 28 , pp. 345 - 355
- 95 - RUDOY P. - STUEMKI J. - POLEY J.R
Isoniazid administration and liver injury.
Amer. J. Dis. Child. 1973, 125, 5, pp. 733 à 736
- 96 - SATINGER-SINGHAL S.N - BURLEY D.M - GROSSLY G.
Effect of Rifampicin and Isoniazid on liver fonction.
British Medical Journal 1972, 15, 1
- 97 - SCHARER L. - SMITH J.P
Serum transaminase elevation and other hepatic
abnormalities in patient receiving Isoniazid.
Annals of Internal Medicine 1969, 71, 6, pp. 1113-1120
Bibliogr. 17 réf.
- 98 - SHERLOCK S.
The immunology of liver disease.
The American Journal of Medicine 1970, 49, pp. 693-706
Bibliogr. 83 réf.
- 99 - SHERLOCK S.
Drugs and the liver.
British Medical Journal 1968, pp. 227 -229
Bibliogr. 20 réf.
- 100 - SHULMAN - RAPHAEL N.
Hepatitis associated antigen.
Amer. J. of Med. 1970, 5 , p: 669
- 101 - SMITH J. - TYRELL W.F - GOW A. and Al.
Hepatotoxicity in Rifampicin-Isoniazid treated
patients related to their rate of Isoniazid
inactivation.
CHEST , 1972, 61, 6, pp. 587 - 588
Bibliogr. 8 réf.

- 102 - SOULIER J.P.
Antigènes et anticorps - Hépatites à virus.
Rev. Franç. Transf. 1969, 12, pp. 303 à 317
- 103 - TACQUET A. - SABINEL E. - DEVULDER B. - DUTHOIT A.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose
pulmonaire.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33 bis, pp. 135 à 146
- 104 - TACQUET A. - DEVULDER B. - LELIEVRE G. et Collab.
Pharmacocinétique et tolérance rénale de la Rifampicine.
LILLE Médical 1972, 17, 10, pp. 1366 à 1377
Bibliogr. 77 réf.
- 105 - TARANGER J.
Foie et Rifampicine
IMMEX 1971, Octobre, pp. 1233 à 1240
- 106 - TARANGER J. - CHAMBOURLIER P. - TERRASSON de FOUGERES G. et Collab.
Rifampicine et ponction-biopsies hépatiques.
R.T.C.M., n° 28, pp. 1 - 2
- 107 - TARANGER J. - GIRBAL J.P - TERRASSON de FOUGERES G. - ALIBERT R.
Coma hépatique par surdosage de Rifampicine
MARSEILLE médical, 1970, 107 ème année, n° 11
pp. 923 à 925
- 108 - TARANGER J. - GIRBAL J.P - GIACCHERO G.
Rifampicine et fonctions hépatiques (à propos de
72 ponction-biopsies)
Rev. Tuberc. Pneumol. 1970, 34, pp. 717 à 722
- 109 - TUCHAIS E. - PILLOT J. - SIMARD C. et Collab.
Etude histologique des hépatites observées au cours
de traitements par Rifampicine (confrontation avec
les résultats de la recherche de l'antigène Australie)
Rev. Tuberc. Pneumol. 1971, 35, 2, pp. 185 à 196
Bibliogr. 15 réf.

- 110 - VENKATARAMAN P. - HENON N.K - NAIR N.G.K and Al.
Classification of subjects as slow or rapid inactivators of isoniazid, based on the ratio of urinary excretion of acétylisoniazid to isoniazid.
INDIAN J. Med. Res. 1972, 60, 5, pp. 685 à 693
- 111 - VERGEZ P. - BROUET G. - MODAI J.
Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie.
Etude des taux sanguins.
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, pp. 27 à 42
- 112 - VIDAL J. - MICHEL F.B - LAVELL G. et Collab.
Notre expérience de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Vie Médicale 1971, 41, pp. 5091 à 5096
- 113 - VIRCHOW C. - FLEMMING J.
Rifampizin als tuberkulostatikum - vorlaufige mitteilung
Dtsch Med. Wschr. 1967, 92, pp. 2217 à 2220
- 114 - VIVIEN J.N - THIBIER R. - LEPEUPLE A.
La pharmacocinétique de l'Isoniazide dans la race blanche (données fournies par une étude statistique portant sur une décennie).
Revue française des maladies respiratoires 1973, 1, 5 -6
pp. 753 à 772
Bibliogr. 14 réf.
- 115 - WOEHRLE R. - VIALIER J. - GUERING J.C - BERTOYE A.
Passage de la Rifampicine dans le liquide céphalo-rachidien au cours des méningites tuberculeuses.
LYON Médical 1972, 9 , 227 , pp. 837 à 845
- 116 - ZAKARIAN S. - ROCHE A.D
La place du Rimactan dans le traitement actuel de la tuberculose pulmonaire en milieu sanatorial.
R.I.C.M. 29 , pp. 41 à 46

- 117 - Isoniazid and liver disease.
Report of the ad hoc committee on Isoniazid and liver disease.
American Review of respiratory disease, 1971, 104, pp. 454 - 459
- 118 - Summary of the report of the ad hoc advisory committee on Isoniazid
and liver disease.
Morbidity and mortality, 1971, 20, n° 26
- 119 - Symposium Rifadine-Tuberculose pulmonaire.
Paris 25 - 26 Janvier 1969. 1 vol. 368 p.
Rev. Tuberc. Pneumol.: 33 bis
- 120 - Symposium on Rimactane (Basle)
Basle 1er Novembre 1968. 1 vol. 108 p.
CIBA Basle 1969.

-:-:-:-:-

" Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

